

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Denis SCHWAB

Né le 3 décembre 1933, à Strasbourg (Bas-Rhin)

Présentée et soutenue publiquement le 28 mai 1969

**A PROPOS
DE LA MALADIE DE HASHIMOTO
FREQUENCE DES FORMES PSEUDO-CANCEREUSES
DE LA MALADIE**

Président : M. MONSAINGEON, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Denis SCHWAB

Né le 3 décembre 1933, à Strasbourg (Bas-Rhin)

Présentée et soutenue publiquement le 28 mai 1969

**A PROPOS
DE LA MALADIE DE HASHIMOTO
FREQUENCE DES FORMES PSEUDO-CANCEREUSES
DE LA MALADIE**

Président : M. MONSAINGEON, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969

THÈSE

LE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M. J. J. J.

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE LA VILLE DE PARIS

LE 15 JANVIER 1888

PAR

M. J. J. J.

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE LA VILLE DE PARIS

LE 15 JANVIER 1888

PAR

M. J. J. J.

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE LA VILLE DE PARIS

LE 15 JANVIER 1888

PAR

M. J. J. J.

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE LA VILLE DE PARIS

LE 15 JANVIER 1888

PAR

M. J. J. J.

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE LA VILLE DE PARIS

LE 15 JANVIER 1888

PAR

M. J. J. J.

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE LA VILLE DE PARIS



A MES PARENTS

A MA FEMME

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MONSAINGEON

Professeur de la Chaire de Chirurgie Expérimentale

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MONOD-BROCA

Chirurgien des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR TESTAS

Chirurgien des Hôpitaux

INTRODUCTION

La maladie de Hashimoto fut longtemps considérée comme une thyroïdite chronique non spécifique dont l'individualité reposait sur ses caractères histologiques. A des aspects cliniques variés dont le goitre diffus, lisse, suifé et asymptomatique apparaissant chez une femme de la cinquantaine constitue la forme classique, elle ajoute une évolution progressive aboutissant, le plus souvent, à un état d'hypothyroïdie permanente. Son diagnostic et son traitement furent longtemps du domaine exclusif de la chirurgie, ce qui explique que la plupart des travaux qui lui ont été consacrés jusqu'à une date relativement récente émanent de chirurgiens.

Si l'étiologie de la maladie reste obscure, les nombreux progrès réalisés durant les deux dernières décennies, surtout dans le domaine de l'immunologie, permettent de mieux comprendre sa pathogénie. Elle comporte des erreurs intrinsèques du métabolisme des hormones thyroïdiennes et s'accompagne de phénomènes d'auto-immunisation à traduction sérologique et histologique, toutes choses qu'elle partage avec d'autres maladies de la glande thyroïde telles le myxœdème, la maladie de Basedow, certains goitres plurinodulaires. La survenue assez fréquente de l'une ou l'autre de ces maladies thyroïdiennes dans les antécédents personnels et chez des membres de la famille des malades souffrant de l'une d'entre elles fait penser à une prédisposition génétique à développer ces diverses maladies de la glande thyroïde qui serait transmise par un caractère récessif. Mais la maladie de Hashimoto se caractérise en outre par des réactions immuno-sérologiques fortement positives, la diffusion et la progressivité des lésions immuno-histologiques et l'association fréquente avec d'autres maladies auto-immunes, toutes choses qui l'individualisent nettement des autres maladies thyroïdiennes sus-citées, hormis le myxœdème primaire acquis qui ne constitue en fait qu'une variété évolutive d'un même processus fondamental. Il semble qu'une anomalie de l'appareil

immunitaire offre la meilleure explication de ce processus fondamental à la base de la pathogénie particulièrement complexe de la maladie de Hashimoto. Une nette tendance familiale de la maladie de Hashimoto et de diverses autres maladies auto-immunes implique la nature héréditaire de l'anomalie de l'appareil immunitaire qui serait transmise par un caractère dominant.

Cette meilleure connaissance de la pathogénie de la maladie de Hashimoto alliée au développement de la technique de biopsie à l'aiguille, procédé permettant de biopsier la glande thyroïde d'un même sujet de manière répétée, ont complètement modifié notre conception des maladies de la glande thyroïde ainsi que les mesures diagnostiques et thérapeutiques à leur appliquer. Ainsi a-t-on pu faire table rase des classifications plus ou moins complexes des thyroïdites dont celle de HAZARD (1955) est la dernière en date : thyroïdite aiguë infectieuse et thyroïdites d'origine inconnue elles-mêmes divisées en thyroïdites subaiguës, thyroïdite de Hashimoto, thyroïdite de Riedel, thyroïdite lymphocytaire et thyroïdite non spécifique. Si la thyroïdite aiguë, d'origine infectieuse, a gardé son individualité de même que la thyroïdite subaiguë ou thyroïdite de Quervain à laquelle une étiologie virale a été reconnue, toutes les autres thyroïdites l'ont perdue au profit de la maladie de Hashimoto dont le cadre s'est ainsi considérablement élargi. Les thyroïdites lymphocytaires et non spécifiques sont reconnues comme les stades plus ou moins précoces d'une maladie dont la thyroïdite de Hashimoto constitue le stade floride ou de maturité, et dont la thyroïdite de Riedel n'est que le stade tardif. Cette nouvelle thyroïdite chronique, désormais synonyme de la maladie de Hashimoto, rentre elle-même dans le cadre plus vaste de la thyroïdite auto-immune dont elle ne représente plus qu'un des aspects évolutifs possibles. Cette thyroïdite auto-immune de nature héréditaire aura des expressions cliniques différentes selon le degré de pénétration de l'anomalie génétique, la survenue ou non d'un facteur stimulant et l'intervention chronologique de ce stimulus par rapport au stade évolutif de la thyroïdite et par rapport à l'âge du sujet. Une pénétrance faible alliée à l'absence de facteur stimulant feront que la thyroïdite auto-immune évoluera de façon latente vers la thyroïdite lymphocytaire atrophique, une pénétrance faible alliée à un stimulus survenant à l'âge adulte donneront un goitre de Hashimoto, autre nom parfois donné à la maladie de Hashimoto, le parenchyme glandulaire intact restant en proportion suffisante pour répondre au stimulus par une hyperplasie compensatrice. Une pénétrance plus forte et un stimulus survenant à l'âge adulte, alors que le parenchyme glandulaire intact ne reste plus en proportion suffisante pour

répondre par l'hyperplasie, déboucheront sur le myxœdème primaire acquis de l'adulte. Le stimulus peut aussi survenir chez l'enfant. S'il rencontre une thyroïdite auto-immune résultant d'une pénétrance faible de l'anomalie génétique, il provoquera l'apparition de la thyroïdite lymphocytaire juvénile. S'il rencontre une thyroïdite résultant d'une pénétrance plus forte, il provoquera le myxœdème primaire acquis de l'enfant. Enfin une pénétrance exceptionnellement forte à elle seule ou une pénétrance forte combinée à un stimulus survenant *in utero* aboutiront au crétinisme myxœdémateux. A côté de ce vaste regroupement de maladies de la glande thyroïde subsistent les goitres simples, uninodulaires et multinodulaires d'étiologie diverse, la maladie de Basedow et les tumeurs bénignes et malignes de la glande thyroïde.

Pour établir le diagnostic de maladie de Hashimoto de nos jours, l'intervention chirurgicale n'est plus nécessaire. Le diagnostic peut souvent être suspecté après l'historique et l'examen clinique qui gardent toute leur valeur. Les différents examens de laboratoire portant sur l'évaluation de la fonction thyroïdienne peuvent renforcer la suspicion clinique mais ils renseignent avant tout sur le stade évolutif des lésions dont la connaissance est importante pour la mise en œuvre du traitement adéquat. Les différentes techniques séro-immunologiques à notre disposition peuvent transformer la suspicion du diagnostic en quasi certitude dans un nombre restreint de cas où les auto-anticorps antithyroïdiens sont présents à des taux très élevés et où les auto-anticorps contre tous les antigènes thyroïdiens connus sont décelés. La preuve histologique reste par conséquent nécessaire à l'établissement du diagnostic positif dans la grande majorité des cas. La drill biopsie est actuellement le procédé de choix pour l'obtention du tissu thyroïdien nécessaire à l'examen microscopique. Le diagnostic histologique est toujours possible même s'il est parfois difficile. Le diagnostic positif de la maladie de Hashimoto étant ainsi assuré sans recours à la chirurgie, cette dernière n'aura plus de place dans le traitement de cette maladie glandulaire auto-destructrice dont elle ne peut qu'accélérer la marche vers l'état d'hypothyroïdie permanente. Ce traitement consiste essentiellement en l'administration prolongée d'extraits thyroïdiens à doses substitives.

Est-ce à dire que le chirurgien n'a plus de rôle à jouer dans la solution des problèmes posés par la maladie de Hashimoto ? Il n'en est rien et pour cause ! De par sa nature même, le goitre de Hashimoto a tendance à brûler les étapes de l'évolution d'un goitre ordinaire, à savoir hyperplasie — involution colloïde diffuse — formation hétérogène à multiples nodules de compensation. Les

formes irrégulières et nodulaires du goitre peuvent ainsi exister très tôt dans l'histoire de l'évolution d'une maladie de Hashimoto. Elles sont aussi bien plus fréquentes que ne l'admet la littérature médicale classique. De plus, s'il est bien vrai que la thyroïdite auto-immune sur laquelle se greffe le goitre est diffuse, il n'en est pas moins vrai que le facteur déclenchant le goitre peut ne porter que sur une partie de la glande thyroïde, un lobe ou même une fraction de lobe, la thyroïdite auto-immune poursuivant son évolution propre dans le restant de la glande. Des goitres asymétriques, parfois limités à un ou plusieurs nodules au sein d'une glande thyroïde non augmentée de volume par ailleurs, seront ainsi réalisés, qui, eux non plus, ne sont pas rares. Trente-et-un des quarante-sept cas de maladie de Hashimoto de notre série de l'hôpital de Springfield-Massachusetts — U.S.A., s'étendant sur la période 1955-1968 présentèrent des goitres nodulaires ou asymétriques. Or, si la biopsie à l'aiguille est un excellent procédé pour établir le diagnostic positif de la maladie de Hashimoto, elle devient tout à fait inadéquate quand il s'agit d'aborder l'éternel et difficile problème du diagnostic des nodules thyroïdiens. En effet, non seulement des nodules de nature différente peuvent être rencontrés dans la même glande, mais un même nodule peut contenir différentes lésions. Aux nodules palpables s'ajoutent encore les nodules cachés dans la profondeur de la glande et que la scintillographie thyroïdienne retrouve souvent du même côté que les nodules cliniquement perceptibles autant que du côté opposé de la glande. Bien que la majorité de ces nodules thyroïdiens ne représente qu'un phénomène de compensation dans un goitre en involution ou une glande sénescence, un certain nombre d'entre eux sera néanmoins constitué par des adénomes ou des cancers, ces derniers étant de surcroît plus fréquents dans les glandes atteintes de maladie de Hashimoto. Le traitement aux extraits thyroïdiens qui fera fondre la plupart des nodules de compensation est parfaitement logique, surtout chez les sujets plus âgés, mais il est important de lui fixer un terme dès le départ, terme au-delà duquel il ne faudra pas hésiter à recourir à la chirurgie devant l'absence ou l'insuffisance des résultats obtenus. En effet, le cancer thyroïdien le plus souvent rencontré est le cancer papillaire dont la réputation d'un cancer peu malin est justifiée par la croissance et l'invasion locale lentes et les métastases tardives. Il ne faut cependant pas oublier que l'essaimage lymphatique dans les ganglions régionaux du cou peut se faire très tôt alors que le cancer primitif n'est encore visible que sur l'étendue d'un champ microscopique à l'étude au fort grossissement. Or ce cancer est curable à 100 % par la thyroïdec-

tomie même subtotala quand il est strictement localisé à la glande thyroïde, alors que le moindre essaimage lymphatique compromet sérieusement les chances de succès d'une opération aussi radicale que la thyroïdectomie totale avec évidemment lymphatique du cou uni ou même bilatéral. C'est pour cette raison que l'attitude expectative ne devrait jamais dépasser le délai arbitraire de trois mois. En dehors de ces formes pseudo-cancéreuses de la maladie de Hashimoto, le chirurgien pourra être amené à intervenir dans le cas d'un goitre de Hashimoto même classique mais inesthétique ou donnant lieu à des troubles de compression sérieux, volume et signes de compression n'ayant pas rétrocedé sous traitement médical préalable. Toute intervention chirurgicale sur une glande thyroïde atteinte de maladie de Hashimoto devra être suivie de l'institution d'un traitement substitutif aux extraits thyroïdiens ou, à défaut, d'une surveillance stricte et régulière du malade, ceci pour éviter les récides et l'installation souvent insidieuse mais pratiquement toujours inéluctable à plus ou moins brève échéance des signes d'hypothyroïdie.

Des perturbations dans l'élaboration et la libération des hormones thyroïdiennes ayant été démontrées dans la maladie de Hashimoto, un rappel des mécanismes physiologiques de la fonction thyroïdienne majeure et des mécanismes de transport des hormones thyroïdiennes dans le sang ainsi qu'une brève évocation des dérèglements possibles de ces mécanismes s'imposent.

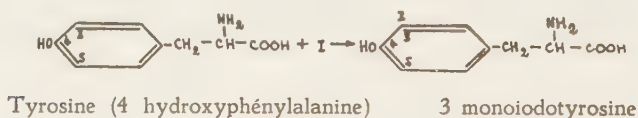
MECANISMES PHYSIOLOGIQUES DE LA FONCTION THYROIDIENNE MAJEURE ET LEURS DEFAILLANCES

1) Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes

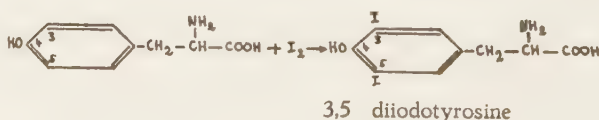
La synthèse des hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde est sous la dépendance directe de la sécrétion de thyroïdostimuline (T.S.H.) par l'antéhypophyse dans les conditions physiologiques normales, la glande thyroïde n'acquérant son autonomie qu'au cours de la maladie de Basedow. Toute augmentation des besoins périphériques en hormones thyroïdiennes mais aussi toute sollicitation externe de l'axe hypothalamo-hypophysaire entraîneront une augmentation de la sécrétion de T.S.H. incitant la glande thyroïde à produire plus d'hormones, celle-ci y répondant au mieux de ses moyens. A l'inverse, toute augmentation de l'homonémie thyroïdienne

au-delà des besoins de l'organisme entraînera une diminution de la sécrétion de T.S.H. pouvant entraîner, à la longue, l'involution du corps thyroïde.

Pour qu'il y ait synthèse hormonale thyroïdienne, il faut d'une part de la thyroglobuline, substance protidique élaborée par les cellules folliculaires, et d'autre part de l'iode organique pour s'y fixer. L'iode nous vient de l'extérieur sous forme minérale ou inorganique, contenu dans l'eau de boisson et divers aliments. Au cours des phénomènes de digestion l'iode est absorbé dans le milieu intérieur sous cette forme inorganique (I). Une très faible quantité de cet iode est excrétée par les urines. Sa presque totalité est captée et concentrée par la glande thyroïde au moyen de mécanismes enzymatiques inconnus à ce jour. Dans la glande thyroïde l'iode inorganique est oxydé en iode organique ($2\text{I} \rightarrow \text{I}_2$) et immédiatement fixé sur la tyrosine, elle-même partie intégrante d'une molécule de thyroglobuline dont elle forme une chaîne latérale. Cette thyroglobuline est élaborée par les cellules folliculaires et mise en réserve dans la substance colloïde dont elle constitue l'élément protidique principal. La fixation de l'iode organique sur la tyrosine peut être simple ou double. En cas de fixation simple on obtient la monoiodotyrosine :



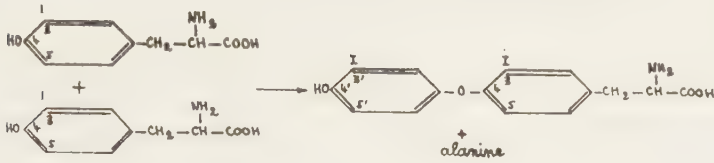
En cas de fixation double, on obtient la diiodotyrosine :



Puis intervient la conjugaison entre, soit deux radicaux monoiodotyrosine, soit deux radicaux diiodotyrosine, soit un radical monoiodotyrosine et un radical diiodotyrosine, ces radicaux étant des chaînes latérales d'une même molécule de thyroglobuline. Chaque conjugaison se solde par la libération d'un radical alanine.

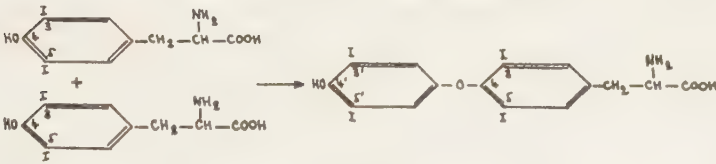
La conjugaison entre deux radicaux monoiodotyrosine :

la 3,3' diiodotyrosine



La conjugaison entre deux radicaux diiodotyrosine :

la 3,5,3',5' tétraiodothyronine ou thyroxine

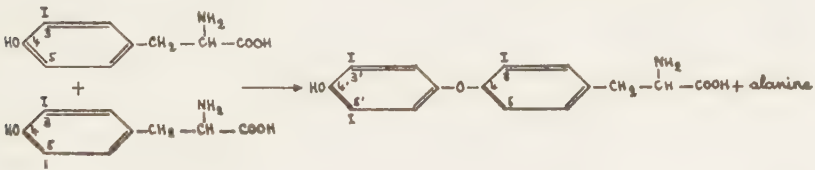


La thyroxine est l'hormone thyroïdienne quantitativement la plus importante.

Enfin la conjugaison entre un radical monoiodotyrosine et un radical diiodotyrosine peut se faire de deux façons différentes :

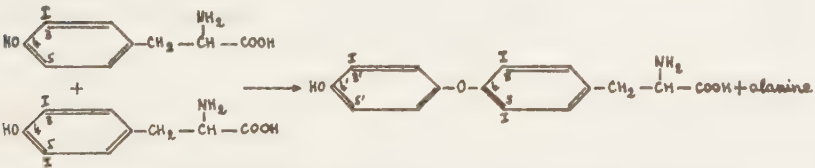
● Première façon :

la 3,3',5' triiodothyronine



● Deuxième façon :

la 3,5,3' triiodothyronine



La 3, 5, 3' triiodothyronine est la deuxième hormone thyroïdienne connue. Elle est libérée dans le milieu intérieur en même temps que la thyroxine, mais en quantité infiniment moindre. D'un point de vue qualitatif, elle est cependant dix fois plus active que la thyroxine au niveau des récepteurs périphériques.

Au fur et à mesure des besoins de l'organisme, les cellules folliculaires thyroïdiennes déversent les deux hormones dans la circulation capillaire par un mécanisme de sécrétion endocrine. Pour ce faire, thyroxine, triiodothyronine et diiodothyronine doivent au préalable être séparées de la thyroglobuline, tâche qui incombe à une enzyme protéolytique. Normalement les iodothyronines non hormonales ne sont pas déversées dans le sang, mais repassent à l'état de tyrosine sous l'action d'une déshalogénase, l'iode ainsi libéré étant immédiatement réutilisé dans un nouveau cycle de synthèse hormonale sans quitter la glande thyroïde. Les mono et diotyrosines non conjuguées subissent le même sort. En fait, de faibles quantités d'iodotyrosines et d'iodothyronines non hormonales passent dans le sang, comme l'ont montré FARRAN (1959), BIRD (1960), WELBY et HETZEL (1962), non suffisantes cependant pour altérer l'iode protidique sérique (PILEGGI et Coll., 1964). Le passage dans le sang de ces produits iodés non hormonaux est augmenté par l'injection de T.S.H. et dans les états d'hyperplasie glandulaire, indépendamment des autres causes pouvant favoriser un tel passage.

2) Anomalies de cette synthèse et de cette sécrétion hormonales

Chaque stade de la synthèse et de la sécrétion hormonales peut être altéré par des anomalies acquises ou congénitales. Selon que cette altération est plus ou moins importante, elle entraîne un blocage complet ou partiel des mécanismes ultérieurs au stade auquel elle intervient, réalisant ainsi un tableau d'hypothyroïdie que la glande thyroïde essaiera de compenser par l'hyperplasie folliculaire sous l'influence d'une hypersécrétion de T.S.H. et qui peut aboutir à la formation d'un goitre. Divers examens de laboratoire permettent de détecter ces anomalies. L'incapacité de la glande thyroïde de concentrer l'iode inorganique est due à la défaillance des mécanismes enzymatiques à la base de l'action de pompe aspirante exercée par la cellule thyroïdienne, mécanismes dont nous ignorons tout. Cette défaillance se traduira par une captation basse ou nulle de l'iode radioactif. D'autres fois, la captation de l'iode inorganique se fait normalement mais l'oxydation en iode organique est défectueuse. Cette anomalie est due à une défaillance de la peroxydase. La captation de l'iode radioactif sera normale ou même élevée, mais la courbe de fixation de l'iode radioactif s'aplatira plus rapidement que chez les sujets normaux. De plus, l'administration d'un gramme de thiocyanate de potassium ou de 600 mg de perchlorate de potassium 1 à 2 heures après

l'ingestion de la dose d'iode radioactif en vue de la mesure de sa captation par la glande thyroïde, amènera une décharge d'iode radioactif de la glande thyroïde dans le sang. Cette décharge commence au bout de 2 à 16 minutes et équivaut à 12 à 21 % de la dose captée juste avant l'administration du thiocyanate ou du perchlorate de potassium. On parle dans ce cas d'un test au thiocyanate ou au perchlorate de K positif. La conjugaison des iodothyrosines en iodothyronines peut, elle aussi, être défaillante mais nous ne disposons d'aucun examen de laboratoire pour l'étudier. Un défaut des enzymes protéolytiques permettra le passage de thyroglobuline dans le sang, un défaut des déshalogénases augmentera considérablement la fuite des iodothyrosines et des iodothyronines non hormonales. Ces défauts, combinés ou isolés, auront pour autre conséquence la diminution du pool iodé intrathyroïdien réduisant les ressources d'une synthèse hormonale déjà déficiente, mais qui ne se reflètera pas dans la mesure de l'iode protidique sérique à cause de la présence des composés iodoprotidiques non hormonaux. Enfin, la synthèse de la thyroglobuline peut être altérée. Les cellules folliculaires fabriqueront une thyroglobuline de structure anormale contribuant éventuellement à une conjugaison défectueuse des iodothyrosines et aux anomalies de sa propre dégradation, ou bien elles fabriqueront une protéine différente de la thyroglobuline. Le taux sérique des iodoprotéines non hormonales s'en trouvera augmenté dans les deux cas.

Trois de ces erreurs innées du métabolisme des hormones thyroïdiennes se rencontrent dans la maladie de Hashimoto. L'organification de l'iode y est défectueuse (MORGANS et TROTTER, 1957), un test au thiocyanate ou perchlorate de K positif confirmant une telle défaillance (DONIACH et ROITT, 1957, HUBBLE, 1959, MURRAY et McGIRR, 1960, BUCHANAN et Coll., 1961). La synthèse de la thyroglobuline par les cellules folliculaires ou la dégradation de cette thyroglobuline par les protéolyses ou les deux à la fois sont altérées. En effet, une iodoprotéine à poids moléculaire bien inférieur à celui de la thyroglobuline a été retrouvée dans la substance colloïde et le sérum de sujets atteints de maladie de Hashimoto (De GROOT et Coll., 1962). Cette iodoprotéine anormale pourrait aussi bien résulter de la fixation de l'iode sur un substrat protéique inhabituel que de la dégradation incomplète de la thyroglobuline. OWEN, Mc CONAHEY et Coll. (1956) ont établi que ces iodoprotéines anormales avaient les caractères électrophorétiques et ultracentrifugaux des albumines. Enfin, une diminution d'activité des déshalogénases a été démontrée par CARR et Coll. (1959) à propos de la publication des observations de deux malades atteints de maladie de Hashimoto et dont le sérum contenait des quantités anormalement élevées

d'iodotyrosines. D'autres observations concernant des sujets atteints de maladie de Hashimoto dont le sérum contient des iodotyrosines et des iodothyronines ont été publiées par De GROOT et Coll. (1962) THIER et BLACK (1965), sans que le mécanisme causal y soit analysé. Outre la défaillance des déshalogénases, on peut en effet invoquer l'hyperplasie résultant d'une hypersécrétion de T.S.H. et la perte de l'intégrité folliculaire pouvant être secondaire à une diversité de causes déclenchantes (hyperplasie cellulaire amenant la dégénérescence de certaines cellules par épuisement, agression externe par traumatisme ou infection, progression du processus auto-immun destructeur qui caractérise la maladie).

Ces diverses anomalies entraînant une élaboration hormonale insuffisante avec hypersécrétion de T.S.H. et hyperplasie folliculaire compensatrice expliquent bien les signes cliniques et paracliniques apparents d'hyperthyroïdie dans la maladie de Hashimoto, du moins tant qu'il y a suffisamment de parenchyme fonctionnel. Le taux sérique de T.S.H. est toujours élevé. La captation de l'iode radioactif est normale ou élevée avec une courbe de fixation s'aplatissant rapidement après les premières 24 heures du fait de la fuite d'iode non organisé de la glande. Le test au thiocyanate ou au perchlorate de K est positif. Les besoins non satisfaits en hormones thyroïdiennes et le pool iodé intrathyroïdien diminué se traduisent par une rotation rapide de l'iode à travers la glande thyroïde, (INGBAR et FREINKEL, 1958, BUCHANAN et Coll., 1961) confirmée par une demi-vie intra-thyroïdienne écourtée de l'iode radioactif et la valeur normale ou élevée de l'iode protéique sérique radioactif (PBI 131) jusqu'à la 36^e heure. Un stimulus externe intermittent donnera un coup de fouet au processus auto-immun destructeur et à l'hyperplasie de compensation provoquant l'apparition ou l'exagération du goitre, une véritable hyperthyroïdie transitoire pouvant en résulter, soit que l'intensité de l'hyperplasie et de l'activité métabolique parvienne pour un temps à dominer les blocages partiels de la synthèse hormonale, soit qu'une grande quantité d'hormones thyroïdiennes est libérée dans la circulation par destruction folliculaire. Les examens de la fonction thyroïdienne seront déplacés vers la zone hyperthyroïdienne tout en gardant leurs caractères propres, le taux de la T.S.H. sérique s'effondrant momentanément (ELKABIR, DONIACH et TURNER-WARWICK, 1963).

Ces erreurs intrinsèques du métabolisme hormonal certes jouent leur rôle dans l'élaboration de la maladie de Hashimoto, mais l'importance même de ce rôle n'est à concevoir que dans le contexte du processus auto-immun destructeur auquel nous avons déjà fait allusion et sur lequel nous reviendrons. On les retrouve d'ailleurs

dans plusieurs autres maladies de la glande thyroïde telles le myxœdème primaire acquis, la maladie de Basedow, certains goitres simples, uninodulaires et plurinodulaires d'étiologies diverses (STANBURY et HEDGE, 1950, MORGANS et TROTTER, 1957).

3) Mécanismes de transport des hormones thyroïdiennes dans le sang

Une fois sécrétées dans le sang capillaire périfolliculaire, une très faible partie de ces hormones reste à l'état libre, la plus grande partie allant se fixer sur des protéines sériques qui se répartissent entre les globulines, les albumines et les préalbumines, et qu'on a pris l'habitude d'appeler TBP (thyroxin binding proteins). L'homonémie s'évalue habituellement de manière indirecte, par la mesure de l'iode protidique du sérum, ce dernier étant entièrement lié aux hormones thyroïdiennes dans les conditions normales. Cet iode protidique ou PBI (protein bound iodine) oscille normalement entre 4 et 8 mcg/100 ml de sérum. La valeur sera toujours inférieure à 4 µg/100 ml dans les états d'hypothyroïdie où elle s'établit en général aux alentours de 2 µg/100 ml. Outre qu'elle est d'exécution technique difficile, cette épreuve de laboratoire présente d'autres inconvénients. Ainsi, lorsque la glande thyroïde élabore ou laisse échapper des iodoprotéines non hormonales, comme c'est le cas notamment dans la maladie de Hashimoto, pourra-t-on voir un PBI normal ou même dans la zone hyperthyroïdienne alors que le malade est en réalité dans un état d'hypothyroïdie. Parmi les différentes méthodes élaborées pour séparer les fractions hormonales et non hormonales de l'iode protidique sérique, la mesure du BEI (butanol extractable iodine) est la plus courante, basée sur le fait que la fraction protidique contenant les hormones thyroïdiennes est soluble dans le butanol. La valeur normale du BEI oscille entre 3,2 et 6,5 µg/100 ml de sérum, inférieure d'à peu près 1 µg/100 ml à la valeur du PBI. Un écart anormal entre les valeurs du PBI et du BEI est caractéristique des maladies à iodoprotéines anormales circulantes. Ces iodoprotéines sont calorigéniquement inactives et par conséquent butanol insolubles, venant augmenter la valeur du PBI (GRIBETZ et Coll., 1951, 1954, OWEN et Coll., 1956, INGBAR et FREINKEL, 1958, MURRAY et McGIRR, 1960, BUCHANAN et Coll., 1961, THIER et Coll., 1965). Une telle discordance entre les valeurs du PBI et du BEI existe en général dans la maladie de Hashimoto (TATA et Coll., 1956, MURRAY et Coll., 1960, McCONAHEY et Coll., 1961). Mais toutes ces mesures indirectes de l'homonémie thyroïdienne, basées sur la précipitation des protéines sériques, suivie de la

mesure colorimétrique de l'iode qui y est attaché, ne présentent plus grand intérêt à l'heure actuelle. En effet, tout iode administré à un malade à des fins thérapeutiques (affections rhumastimales, artérioscléroses) ou diagnostiques (radiographies digestives, lipiodol bronchique) faussera les résultats pendant des mois, voire des années, cet iode précipitant avec les protéines sériques, donnant des valeurs faussement élevées à la lecture colorimétrique. Quand on connaît la fréquence avec laquelle notamment les radiographies du tube digestif sont pratiquées à l'heure actuelle, on ne s'étonnera pas de la caducité d'examen de laboratoire tels le PBI et le BEI.

Bien que des techniques permettant de mesurer la thyroxine plasmatique directement aient été mises au point, c'est encore à des méthodes indirectes, radio-actives cette fois, que l'on a recours dans la pratique courante à l'heure actuelle. Une hormone thyroïdienne marquée (radio-active), en l'occurrence T_3 , est ajoutée au sang du malade *in vitro*. Elle ira se fixer de préférence sur les protéines transporteuses (TBP) disponibles, dont le taux est inversement proportionnel à la concentration plasmatique hormonale. Le surplus sera recueilli par les globules rouges (test de HAMOLSKY) ou des résines (test de MITCHELL). Normalement 35 % de l'hormone se fixe sur les globules rouges ou la résine. En cas d'hypothyroïdie 27 % seulement, ou même moins, viendront s'y fixer. L'iodure en excès n'intervient pas pour fausser les résultats.

La maladie de Hashimoto s'accompagne également d'une réaction auto-immune. Voyons à présent où en sont nos connaissances sur l'immunologie thyroïdienne.

DONNEES IMMUNOLOGIQUES CONCERNANT LA GLANDE THYROIDE

En 1925, HEKTOEN montre l'antigénicité de la thyroglobuline en injectant de la thyroglobuline de lapin à un autre lapin où elle provoque l'apparition d'iso-anticorps. CLUTTON et HARRINGTON démontrent en 1938 que la spécificité antigénique de la thyroglobuline est liée à la présence dans sa molécule du groupe thyroxil. L'augmentation constante des gamma globulines (fraction globulinique où se trouvent en général les anticorps) dans la maladie de Hashimoto (FROMM et Coll., 1953), tenant sous sa dépendance l'augmentation de la vitesse de sédimentation et l'altération de nombreux tests de flocculation protidique (LUXTON et COOKER, 1956, SKILLERN et Coll., 1956), fit penser que cette maladie pourrait être le résultat

d'une réaction antigène (Ag.) — anticorps (Ac.). La découverte d'Ac. antithyroglobuliniques dans le sérum de malades atteints d'un goitre de Hashimoto par ROITT, DONIACH, CAMPBELL et HUDSON en 1956 semblait confirmer ce point de vue. Ils utilisèrent une technique de précipitation des Ac., obtenant des résultats positifs chez 25 sur 30 goîtres de Hashimoto avec de l'extrait aqueux de thyroïde, chez 109 sur 114 avec de la thyroglobuline purifiée. Ils démontrèrent que les taux d'Ac. diminuaient après traitement aux extraits thyroïdiens et que les réactions de précipitation se négativaient après thyroïdectomie. En 1957, WITEBSKI et ROSE réussirent à provoquer une thyroïdite auto-immune expérimentale chez le lapin. Pour ce faire, ils administrèrent des extraits de sa propre glande thyroïde + de l'adjuvant de FREUND (huile minérale, Arlacel, mycobactéries tuées) à un lapin hémithyroïdectomisé, par voie intraveineuse. Cette thyroïdite était semblable à la maladie de Hashimoto humaine et s'accompagnait d'auto-anticorps antithyroglobuline circulants que WITEBSKI mit en évidence au moyen de la technique d'hémagglutination passive de BOYDEN.

La théorie auto-immune de la maladie de Hashimoto vit le jour. D'après BURNET (1961) l'organisme acquiert la tolérance vis-à-vis de ses propres antigènes auxquels son appareil immunitaire est exposé durant la vie embryonnaire, les lignées immuno-cellulaires entrées en contact étant éliminées ou sequestrées dans le thymus. La thyroglobuline, normalement confinée à l'intérieur des follicules thyroïdiens, n'a pas de contact avec les cellules immunitaires durant la vie embryonnaire et la tolérance à son encounter ne peut par conséquent pas être acquise par l'appareil immunitaire. Si cette thyroglobuline fait irruption des follicules et passe dans la circulation à un moment quelconque de la vie du sujet, elle exercera la même action antigénique qu'une protéine étrangère. La notion d'un facteur déclenchant la maladie de Hashimoto étant acquise depuis longtemps, on en conclut que ce facteur, quel qu'il soit, créait les conditions favorables à l'irruption de la thyroglobuline hors des follicules entraînant la production des anticorps détectés dans le sérum des malades. Une réaction Ag-Ac. s'en suivrait au niveau de la glande thyroïde avec nouvelles lésions des follicules et libération d'une plus grande quantité de thyroglobuline, créant ainsi les conditions d'un cercle vicieux entraînant l'apparition des lésions inflammatoires progressives aboutissant à la destruction de la glande. La maladie de Hashimoto serait ainsi le type même de la maladie auto-immune par altération de l'Ag. (ZIFF, 1961 : Maladies auto-immunes caractérisées par la superposition exacte des Ac. circulants et des lésions histologiques) à opposer aux maladies auto-

immunes par altération de l'Ac., de l'état de tolérance immunitaire (WAKSMAN, 1962) dont le lupus érythémateux disséminé constituerait le représentant le plus typique.

Nous disposons de plusieurs techniques à l'heure actuelle pour mettre les anticorps antithyroglobuline circulants en évidence :

— *Les réactions de précipitation* : On ajoute du sérum de malade soit à une solution saline d'extrait thyroïdien, soit à un gel d'agar contenant de la thyroglobuline purifiée (OUCHTERLONY). Ces techniques ne sont pas très sensibles et elles ne détecteront que des taux d'Ac. relativement élevés (un taux d'Ac. 200 mcg/l est nécessaire pour que la précipitation d'OUCHTERLONY soit positive). Ces réactions sont positives dans 65 % des cas de maladie de Hashimoto seulement (ROITT et DONIACH, 1958). Le taux habituel des précipitines dans la maladie de Hashimoto est de l'ordre de 2 à 8 mg/l, 18,9 mg/l étant le taux le plus élevé jamais enregistré.

— *L'hémagglutination passive*, technique mise au point par BOYDEN en 1951 : On met du sérum de malade en présence de globules rouges de moutons tannés et enduits d'un film de thyroglobuline. En formalinant les globules rouges tannés et enduits de thyroglobuline on obtient une préparation antigénique qui, conservée à 4 °C, donnera des résultats comparables pendant plus d'un an. Cette technique est bien plus sensible que les réactions de précipitation. Elle est positive dans 75 % des cas de maladie de Hashimoto (ROITT et DONIACH, 1958, BLIZZARD et Coll., 1959, CLINE et Coll., 1959, ANDERSON et Coll., 1962). Une réaction de précipitation positive correspond à une réaction d'hémagglutination positive à des dilutions supérieures à 1/25 000, souvent de l'ordre de 1/plusieurs millions.

— *Une troisième technique*, simple et peu coûteuse, fut mise au point par PHILIP, RAWSTRON et FARTHING. On démontre la présence d'autoprécipitine de la thyroglobuline dans le sérum du malade en mettant ce dernier sur une lame, en présence de particules de latex polytyrène ou de bentonite enduites de thyroglobuline. Ces particules sont vendues dans le commerce. Malheureusement des résultats trop aléatoires, dus au manque de standardisation des préparations antigéniques, et une sensibilité insuffisante pour son utilisation dans la détection systématique des Ac. (ANDERSON et Coll. en 1962), font que cette méthode n'est plus guère employée de nos jours.

C'est l'hémagglutination passive qui est la technique la plus utile et pratiquement la seule à la disposition du médecin dans les laboratoires cliniques.

La présence d'Ac. antithyroglobuline dans le sérum de sujets atteints de maladie de Hashimoto prouve par conséquent l'activité antigénique de la thyroglobuline et sa mise en contact avec l'appareil immunitaire. Elle n'est cependant pas le seul Ag. thyroïdien responsable de la présence d'Ac. dans le sérum de ces malades. D'autres anticorps antithyroïdiens furent en effet rapidement découverts dans le sérum de malades souffrant d'une maladie de Hashimoto, à la suite des travaux de ROITT, DONIACH et Coll. de 1956 y décelant la présence des Ac. antithyroglobuline. Dès 1957, TROTTER et Coll. mirent en évidence un Ac. antithyroïdien par la réaction de déviation du complément. Après la mise au point des techniques d'immuno-fluorescence par WHITE en 1959, HOLBOROW et Coll., la même année, appliquèrent ces techniques à du tissu thyroïdien non fixé et découvrirent que l'Ag. correspondant à l'Ac. déviant le complément était un Ag. cellulaire contenu dans le micrososome cytoplasmique des cellules folliculaires. L'Ac. anticellulaire est presque aussi fréquemment rencontré dans la maladie de Hashimoto que l'Ac. antithyroglobuline, et à des taux presque aussi élevés. La réaction de déviation du complément est positive dans 75 % des cas (ANDERSON et BUCHANAN), dans 90 % des cas ayant un taux d'anticorps antithyroïdiens élevé (BUCHANAN, 1965). Elle est seule à découvrir des Ac. antithyroïdiens dans 10 % des cas de maladie de Hashimoto (DONIACH). La réaction est très sensible et constitue un excellent moyen de dépistage systématique des anticorps antithyroïdiens (BELYAVIN et TROTTER, 1959, ROITT et DONIACH, 1960, HACKETT et Coll. 1960). Elle est couramment employée dans les laboratoires cliniques, au même titre que l'hémagglutination passive. Les deux techniques combinées décèlent des Ac. antithyroïdiens chez 97 % des sujets atteints de maladie de Hashimoto. Le facteur cytotoxique découvert par PULVERTAFT et Coll. en 1959 fut identifié avec l'Ac. anticellulaire par IRVINE en 1960. L'identité du facteur cytotoxique et de l'Ac. anticellulaire fut confirmée par FORBES et Coll. et par CHANDLER en 1962. Il possède une action cytotoxique, mais *in vitro* seulement, sur les cellules thyroïdiennes trypsinisées mises en culture par couches monocellulaires. Les cellules provenant de glandes Basedowiennes sont plus enclines à être détruites et les cellules thyroïdiennes en général sont plus sensibles à l'action du facteur cytotoxique durant les premières 36 heures de culture, alors qu'elles se divisent rapidement. Les travaux de WHITE en 1955, HOLBOROW en 1960 et HALL et Coll. en 1962, posent la question de l'existence d'un Ag. thyroïdien nucléaire, mais elle n'a pas été éclaircie à ce jour. Enfin, BALFOUR et Coll. en 1961 découvrent un Ag. colloïdien différent de la thyroglobuline en appliquant les techniques d'immuno-fluorescence à du tissu thyroïdien fixé. Sa présence

est signalée par une fluorescence uniforme de la substance colloïde contrastant avec la fluorescence flocculaire de la réaction thyroglobuline - Ac. antithyroglobuline, mais sa nature exacte n'est pas encore précisée. Cet Ag. est appelé CA_2 (colloïd antigen 2) pour le différencier de la thyroglobuline (CA_1). L'intérêt de cet Ag. est qu'il est toujours décelable en cas de maladie de Hashimoto, même dans les 3 % de cas où aucun AC antithyroïdien ne peut être mis en évidence par les autres méthodes (DONIACH).

La nature des divers Ac. antithyroïdiens a été précisée par l'ultra-centrifugation sérique (PRESSMANN et Coll. : Ac. antithyroglobuline), la centrifugation du tissu thyroïdien provenant de glandes normales ou Basedowiennes (ROITT et DONIACH : Ac. anticellulaires) et l'immuno-électrophorèse. On a ainsi établi que tous les Ac. antithyroïdiens sont des gamma globulines dont la spécificité d'organe et d'espèce est grande. La majorité de ces Ac. se trouve dans la fraction 7 S des gamma globulines, mais une petite partie se trouve dans la fraction 19 S de ces mêmes gamma globulines.

Parallèlement aux travaux amenant la découverte de nouveaux Ac. antithyroïdiens dans le sérum des sujets atteints de maladie de Hashimoto et la détection de leur Ag. correspondant au niveau de la glande thyroïde, d'autres travaux établirent la présence de ces mêmes Ac. antithyroïdiens dans le sérum de sujets atteints de maladies thyroïdiennes autres que la maladie de Hashimoto (OWEN et SMART, 1958, GOUDIE et GRAY, 1959, BLIZZARD et CHANDLER, 1960, DONIACH - HUDSON - ROITT, 1960). Des anticorps antithyroïdiens furent ainsi mis en évidence chez de rares malades ayant un cancer de la glande thyroïde, chez d'autres malades, plus nombreux, atteints de maladie de Basedow, d'un goitre multinodulaire ou d'une thyroïdite subaiguë, et d'une manière presque constante chez les sujets souffrant d'un myxœdème primaire acquis. Puis on découvrit des Ac. antithyroïdiens dans le sérum de certains sujets normaux avec une fréquence que les premiers chercheurs (PAINE, 1957, ROITT et DONIACH, 1958, BLIZZARD et Coll., 1959, DONIACH - HUDSON - ROITT, 1960) chiffrèrent à 5-8 %, mais qu'une synthèse de la littérature établit par la suite à 17 % par la technique de l'hémagglutination passive, à 13 % avec la réaction de déviation du complément (HACKETT et Coll., 1960, HIJMAN et Coll., 1961, HILL, 1961, MCGIVEN, 1963, GOODMAN et Coll., 1963, ANDERSON et Coll., 1967). Mais si les divers Ac. antithyroïdiens peuvent être retrouvés dans d'autres maladies de la glande thyroïde que la maladie de Hashimoto et même chez quelques sujets normaux, ils s'y trouvent le plus souvent à l'état dissocié et à des taux bas, toujours bien inférieurs à ceux trouvés dans la maladie de Hashimoto (ROITT et DONIACH, 1960, SENHAUSER et Coll., 1962), exception

faite du myxœdème primaire acquis où le taux constamment élevé de ces Ac. constitue un argument en faveur de la conception uniciste du myxœdème et de la maladie de Hashimoto. M^{me} DONIACH établit qu'on obtenait des réponses positives aux trois réactions (précipitation, hémagglutination passive, déviation du complément) dans 75 % des cas de maladies de Hashimoto, dans 20 % des cas de myxœdème primaire acquis et dans la maladie de Riedel (5 cas personnels), que la réaction de précipitation n'était positive dans aucune autre maladie thyroïdienne et toujours négative chez les sujets normaux, que l'une ou l'autre des deux autres techniques donnait des résultats positifs dans un certain nombre de cas de maladie de Basedow et de goitres plurinodulaires mais qu'elles étaient en général négatives toutes les deux dans le cancer thyroïdien (exception faite de l'observation de STUART et ALLAN). TROTTER en 1957, CLINE en 1959, SMART et OWEN en 1961, tous trouvent des taux d'Ac. antithyroïdiens constamment élevés dans la seule maladie de Hashimoto. WILL en 1961 recherche des Ac. antithyroïdiens chez 1 297 malades libres de toute affection thyroïdienne au moyen de l'hémagglutination passive, et les retrouve chez 74 d'entre eux, aux taux de 1/25 chez 30, 1/50 chez 28, 1/250 chez 16 ; il constate que 10 % des femmes de 40 à 69 ans, comprenant bon nombre de femmes présentant des affections gynécologiques, avaient des Ac. antithyroïdiens circulants à un taux supérieur à 1/25 et il fait remarquer que ce sont là précisément les conditions de sexe et d'âge retrouvées dans l'étiologie du myxœdème primaire acquis. DECOURT et MAL'VAIS-JARVIS en 1965 étudient 31 cas de maladie de Hashimoto dont 16 vérifiés histologiquement et trouvent une réaction de précipitation en gélose fortement positive et des taux d'hémagglutination de 1/5 000 en moyenne mais pouvant atteindre 1/500 000 chez 16 d'entre eux, une réaction de précipitation négative mais des taux d'hémagglutination encore élevés (de 1/320 à 1/5 000) chez les 13 autres. ANDERSON et Coll. en 1967 recherchent les Ac. antithyroïdiens chez 701 malades atteints de diverses maladies de la glande thyroïde ; les résultats positifs des réactions de déviation du complément et d'hémagglutination passive étaient les plus fréquents dans les cas de maladie de Hashimoto, de myxœdème primaire acquis et de maladie de Basedow (nous verrons plus loin que les cas de Basedow où l'auteur retrouve des taux élevés d'Ac. thyroïdiens représentent probablement des cas de maladie de Hashimoto revêtant la forme hyperthyroïdienne plutôt que de vrais Basedows) ; la réaction de précipitation n'était positive que dans les cas de maladie de Hashimoto ; des taux d'Ac. antithyroïdiens élevés retrouvés à l'hémagglutination passive aussi bien qu'à la réaction de déviation du complément ne se voyaient que dans la maladie de Hashimoto, 24 % des goitres de

Hashimoto de la série ayant une telle combinaison de taux élevés d'Ac. ; les taux d'Ac. les plus élevés se trouvaient chez les malades ayant une maladie de Hashimoto avec myxœdème ; les myxœdémateux non traités avaient des taux d'Ac. plus élevés que les autres.

Ainsi donc, ce n'est pas la présence des Ac. antithyroïdiens circulants qui est caractéristique de la maladie de Hashimoto mais plutôt la constance de leur présence et surtout leur taux élevé. Peut-on dans ces conditions attribuer un rôle pathogénique direct aux Ac. antithyroïdiens circulants comme certains (WITEBSKI en 1956, PULVERTAFT en 1959, FORBES et Coll. en 1962) l'ont fait ? Le processus d'auto-immunisation n'est-il pas le résultat de la thyroïdite plutôt que sa cause (OWEN, 1958, CLOUGH, 1960) ? Il ne semble pas que les Ac. antithyroïdiens circulants, ceux que nous connaissons et mesurons, aient une action pathogénique, du moins *in vivo* et au-dessous d'un taux-seuil. De nombreux faits expérimentaux, cliniques et pathologiques nous en donnent la preuve.

● *Faits expérimentaux :*

Le transfert passif de sérum d'un sujet atteint de maladie de Hashimoto à un singe ne provoque aucune lésion de la glande thyroïde (WITEBSKI et ROSE, 1957, ROITT et DONIACH, 1958, JOHNSTON et HAVLAND, 1961). Il n'y a pas de corrélation étroite entre le taux des Ac. circulants et l'étendue des lésions de la thyroïdite expérimentale (OWEN et SMART, 1958, PULVERTAFT, 1959, TERPLAN et Coll., 1960, McMASTER, 1961). La production de la thyroïdite expérimentale historique par WITEBSKI et ROSE en 1957 nécessita l'adjonction de l'adjuvant de Freund aux extraits thyroïdiens de la glande du lapin, et TAYLOR en 1960 n'obtint aucune lésion de la glande thyroïde des lapins auxquels il avait injecté des extraits thyroïdiens par voie intraveineuse et de façon répétée. La thyroïdite expérimentale guérit si l'on arrête les injections immunisantes (BUCHANAN, 1965). PORTER et FENNEL en 1961 administrent extraits thyroïdiens + adjuvant de Freund à 20 lapins mais obtiennent une thyroïdite chez 3 d'entre eux seulement, les changements sérologiques et histologiques y étant d'ailleurs différents de ceux rencontrés dans la maladie de Hashimoto. Enfin, McMASTER et Coll., DOEBBLER et ROSE en 1961 déterminent que la présence d'Ac. antithyroïdiens circulants n'est pas nécessaire au développement de la thyroïdite expérimentale.

● *Faits cliniques :*

Il n'y a pas de corrélation étroite entre le taux des Ac. antithyroïdiens circulants et l'évolution clinique de la maladie de Hashimoto (OWEN et SMART, 1958, PULVERTAFT, 1959, TERPLAN et Coll., 1960,

McMASTER, 1961). Des anticorps antithyroïdiens ont pu être notés dans le sérum de malades atteints d'une thyroïdite ourlienne, mais ces Ac. disparaissent avec la maladie qui a provoqué leur apparition, et il y a restitution *ad integrum* de la glande thyroïde (ROITT et DONIACH, 1958, DONIACH - HUDSON - ROITT, 1960). On retrouve toujours des Ac. antithyroïdiens dans le sérum des malades ayant subi une opération du corps thyroïde, mais de façon transitoire seulement. Les mères de 25 % des crétins myxœdémateux ont des Ac. antithyroïdiens circulants, mais ces derniers, malgré leur libre passage à travers la barrière placentaire, n'ont aucun effet destructeur sur la glande thyroïde fœtale, ce que prouvent les enfants normaux nés de mères ayant des Ac. antithyroïdiens circulants (BEIERWALTES et Coll., 1959, BLIZZARD et Coll., 1960, PARKER et BEIERWALTES, 1961).

● *Faits pathologiques :*

L'existence d'une thyroïdite lymphocytaire focale accompagnant les maladies thyroïdiennes autres que la maladie de Hashimoto et le myxœdème primaire acquis où des Ac. antithyroïdiens sont mis en évidence fut démontrée dès 1959 par GOUDIE, ANDERSON et GRAY. Elle fut confirmée depuis, et ANDERSON et Coll. en 1967 ont bien montré que chez les Basedowiens par exemple le taux des Ac. circulants était proportionnel à la sévérité des lésions de thyroïdite trouvées à l'intervention chirurgicale et que les taux d'Ac. les plus élevés étaient toujours retrouvés chez des malades dont l'affection avait évolué depuis plus d'un an, les lésions de thyroïdite étant exceptionnelles dans les glandes où la maladie de Basedow s'était déclenchée récemment. Cette thyroïdite focale est constituée par une infiltration lymphocytaire entourant les foyers de destruction folliculaire entraînés par un traumatisme (lésion traumatique ou chirurgie de la glande thyroïde), l'envahissement (cancer thyroïdien), un processus infectieux (thyroïdites aiguës et subaiguës), la dégénérescence cellulaire consécutive à l'épuisement secondaire à une hyperplasie prolongée (maladie de Basedow et certains goitres multinodulaires). Ces foyers de destruction parenchymateuse permettent le passage de matériel antigénique dans le sang, expliquant ainsi l'apparition d'Ac. antithyroïdiens circulants dans les diverses maladies thyroïdiennes qui leur donnent naissance. Mais ces lésions focales ne sont pas évolutives, des biopsies répétées et échelonnées dans le temps l'ayant amplement prouvé. Les lésions inflammatoires diffuses et progressives caractéristiques de la maladie de Hashimoto et du myxœdème primaire acquis n'apparaissent jamais en cours d'évolution des autres maladies de la glande thyroïde à Ac. antithyroïdiens circulants.

Les Ac. antithyroïdiens circulants seraient ainsi réduits au rôle de témoins de la libération d'Ag. spécifiques dans la circulation générale à la suite de l'action destructrice d'un facteur déclenchant au niveau de la glande thyroïde. On a pensé qu'il devait exister quelque chose de comparable à l'adjuvant de Freund chez les sujets développant une maladie de Hashimoto, quelque chose permettant au processus d'auto-immunisation de se perpétuer et d'aboutir ainsi à la destruction progressive de la glande thyroïde (WAKSMAN, 1962, MILGROM et WITEBSKI, 1962). Selon ROSE et WITEBSKI en 1958, McMASTER et Coll. en 1961 et MELLORS et Coll. en 1962, ce rôle d'adjuvant est joué par un phénomène d'hypersensibilité cellulaire retardée à la thyroglobuline qui catalyse le conflit Ag-Ac. et provoque ainsi l'extension en nappe des lésions histologiques. Une hypersensibilité retardée cutanée à la thyroglobuline analogue à la cutiréaction tuberculinique a de fait été mise en évidence chez des sujets atteints de maladie de Hashimoto (BUCHANAN). Chez les animaux de laboratoire chez lesquels on arrive à provoquer une thyroïdite expérimentale, il y a corrélation étroite entre la survenue de cette thyroïdite et l'existence d'une hypersensibilité cutanée à la thyroglobuline (ROSE et WITEBSKI, 1958). WAKSMAN, ARBOUYS et ARNASON, 1961, ont prouvé que le petit lymphocyte était le médiateur de cette hypersensibilité retardée. FELIX-DAVIS et WAKSMAN ainsi que PORTER et FENNEL, en 1961, ont réussi à provoquer une maladie de Hashimoto expérimentale par le transfert passif de lymphocytes provenant des ganglions lymphatiques ou de la rate de sujets immunisés, les prélèvements cellulaires étant faits avant que des Ac. antithyroïdiens n'apparaissent dans le sérum de ces derniers. Les travaux expérimentaux de MILGROM et WITEBSKI, DONIACH et ROITT, HALL, tous en 1962, supportent également le rôle de l'hypersensibilité retardée dans la création des lésions de la thyroïdite auto-allergique. Ainsi les lymphocytes mobilisés par la libération de la thyroglobuline au niveau de la glande thyroïde iraient s'y concentrer au contact de l'Ag. pour y sécréter un Ac. cellulaire. La réaction Ag-Ac. qui s'ensuit serait pathogène pour le parenchyme thyroïdien, et constituerait le point de départ d'une réaction en chaîne qui assure la progression des légions histologiques. Les Ac. antithyroïdiens circulants résulteraient en fin de compte du débordement de la grande quantité d'Ac. produite par les lymphocytes au niveau du corps thyroïde (BEUTNER et Coll., 1958). Cette démonstration théorique n'est malheureusement pas convaincante et si l'existence des phénomènes d'hypersensibilité retardée n'est plus contestée, ces derniers apparaissent comme les témoins de la progression de la maladie de Hashimoto plutôt que son facteur générateur. En effet, l'hypersensibilité cutanée à la thyroglobuline n'apparaît qu'au bout de 4 à 6 semaines d'évolution de la

maladie et seulement dans les cas où la réaction de précipitation est fortement positive. De plus, les Ac. anticellulaires peuvent parfois provoquer directement la réaction tissulaire de l'hypersensibilité retardée (FELIX-DAVIS et WAKSMAN, MIESCHER et Coll. en 1961, FLAX en 1963). Cette hypersensibilité retardée pourrait néanmoins rendre compte de certaines maladies parfois associées à la maladie de Hashimoto telles la néphrose et la cirrhose du foie.

L'élucidation de la pathogénie complexe de la maladie de Hashimoto doit par conséquent être cherchée ailleurs. Différentes observations permettent de penser que la thyroïdite de Hashimoto résulte en fait de la transmission génétique d'une anomalie de l'appareil immunitaire. Ainsi les cas familiaux de la maladie de Hashimoto sont-ils bien connus et des Ac. antithyroïdiens sériques sont retrouvés chez un nombre impressionnant de membres de la famille des sujets atteints de maladie de Hashimoto. HALL, OWEN et SMART en 1960, VAN WYK en 1961 ont retrouvé des Ac. chez 50 % des 39 collatéraux de 8 malades atteints de maladie de Hashimoto, 75 % de ces collatéraux n'ayant aucune maladie thyroïdienne cliniquement évidente. Les auteurs suggèrent la transmission génétique par facteur co-dominant. ROITT et DONIACH en 1961 étudient 64 membres de la famille de leurs malades atteints de maladie de Hashimoto. Des 23 membres souffrant d'une affection thyroïdienne, 21 avaient des Ac. antithyroïdiens sériques. Des 41 membres asymptomatiques restants, 30 % avaient des Ac. antithyroïdiens sériques. IRVINE et Coll. étayent la transmission génétique de la maladie de Hashimoto cette même année 1961, ainsi que HUNG et WINSHIP en 1963. VOLPE et Coll. en 1963 étudient 99 membres de la famille de leurs 20 malades atteints de maladie de Hashimoto. Des Ac. antithyroïdiens sériques furent retrouvés chez 42 membres dont 30 n'avaient pas le moindre signe clinique évocateur d'une maladie de la glande thyroïde. Le pourcentage de réactions positives est ici bien supérieur à celui retrouvé dans une tranche correspondante de la population générale prise comme groupe de contrôle. L'organisme de ces sujets ayant une tendance anormale à former des Ac., les auteurs imaginent les différentes modalités pouvant aboutir à cet état de chose : une mutation génétique portant sur les cellules productrices d'Ac. ; la survivance des lignées immuno-cellulaires entrées en contact avec les Ag. thyroïdiens durant la vie embryonnaire selon la théorie de BURNET ; l'acquisition d'une fonction de sélection (fonction qui consiste à reconnaître ce qui est sien de ce qui est étranger et qui est normalement réservée au thymus selon BURNET et MACKAY, 1962) par les ganglions lymphatiques du cou qui n'ont pas la position anatomique séquestrée du thymus et qui ne possèdent pas les mêmes mécanismes de contrôle huméostatique, l'acquisition de cette fonction se faisant par un

retour des structures ganglionnaires à l'état embryonnaire (les lymphocytes redevenant des cellules germinales multipotentielles), que le thymus soit défaillant ou pas. Considérant le caractère familial de cette prédisposition à former des Ac., les auteurs suggèrent la transmission génétique par caractère dominant. Les Ac. antithyroïdiens sont plus fréquemment retrouvés chez les membres femelles de la famille des malades atteints d'un goitre de Hashimoto. La transmission de la maladie de Hashimoto peut néanmoins se faire par le père (4 cas de HALL, OWEN et SMART en 1962, 2 cas de VOLPE et Coll. en 1963). D'autre part, si la maladie de Hashimoto prédomine nettement chez les femmes, les cas masculins de myxœdème atrophique sont nettement moins rares et seraient même prédominants selon certains (HALL et Coll., 1960, VOLPE et Coll., 1963); or, le myxœdème primaire acquis ne serait que la forme sévère d'une thyroïdite auto-immune dont la maladie de Hashimoto est la forme compensée. Le caractère dominant du trait génétique induisant la maladie de Hashimoto devrait par conséquent être lié à l'autosome, la pénétrance de l'anomalie génétique étant néanmoins plus faible chez la femme pour des raisons non encore éclaircies.

Voici d'autres arguments en faveur d'une tendance héritée à former des auto-Ac. par perte de l'état de tolérance immunitaire normal dans la maladie de Hashimoto.

Des Ac. antithyroïdiens ont été retrouvés chez 5 à 22 % des malades ayant une hypergammaglobulinémie associée à une cirrhose ou une maladie du collagène et ces Ac. sont en général plus fréquemment retrouvés chez des sujets souffrant de l'une quelconque des autres maladies auto-immunes. De même les Ac. spécifiques des diverses autres maladies auto-immunes sont-ils retrouvés avec une fréquence supérieure à celle que le simple hasard permettrait chez les sujets atteints de maladie de Hashimoto, le facteur rhumatismal de la PCE, le facteur antinucléaire du L.E. disséminé, les Ac. anti-muqueuse gastrique de l'anémie de BIERMER pour ne citer que trois d'entre eux. Diverses maladies auto-immunes sont souvent associées chez un malade, soit d'emblée, soit qu'elles s'y succèdent dans le temps sans ordre préétabli. Les membres de la famille des sujets ayant l'une quelconque des maladies auto-immunes ont une tendance marquée à développer indifféremment l'une ou l'autre de ces maladies et les différents Ac. de ces maladies s'y rencontrent également plus souvent que dans les groupes de contrôles, ces Ac. pouvant coexister avec les manifestations cliniques de la maladie dont ils sont les témoins ou exister en dehors de ces manifestations. Les Ac. de ces diverses maladies auto-immunes sont spécifiques et n'ont pas de réactions croisées avec plusieurs antigènes (adsorption sérique

des divers Ac.). Les sujets montrant plusieurs de ces Ac. dans leur sérum ont par conséquent un appareil immunitaire qui tend à fabriquer une série d'Ac. contre leurs propres tissus. La fréquence avec laquelle les différents auto-Ac. sont dépistés dans le sérum d'un sujet prédisposé augmente avec l'âge (HEIMER, LAVIS et RUDD, 1963).

Un BW positif en présence d'un Nelson négatif a été signalé chez certains malades atteints de maladie de Hashimoto ou de l'une des autres maladies auto-immunes (faux BW positif). KISSMEYER, NIELSEN et Coll. en 1952 rapportent les cas d'une mère et de sa fille atteintes toutes les deux d'anémie hémolytique, la fille ayant un faux BW positif, une leucopénie et une thrombocytopénie en plus. HARVEY et Coll. en 1954 rencontrent un faux BW positif chez 20 % de leurs cas de L.E. disséminé. CATTERALL en 1961 publie le cas d'une malade ayant un L.E. discoïde, une anémie hémolytique et un faux BW positif associé à des Ac. contre une protéine intervenant dans la coagulation sanguine. SELENKOW, CLINE et FUDENBERG en 1961 sont les premiers à signaler un faux BW positif chez une malade atteinte d'un goitre de Hashimoto. TUFFANELLI et WINKELMAN en 1962 trouvent 10 sclérodermes avec faux BW positif sur un ensemble de 727 sclérodermes. SHULMAN et HARVEY en 1964 publient une étude fort intéressante portant sur 192 personnes ayant un faux BW positif de façon répétée. Ils les observèrent durant de nombreuses années et virent se développer un L.E. disséminé chez 7 %, d'autres maladies du collagène chez 22 %, des anomalies des protéines sériques sans maladies du collagène associées chez 43 %, aucune anomalie, même sérique, chez 28 %. Trois personnes contractèrent une maladie de Hashimoto avec signes d'hypothyroïdie, l'une des trois contractant également un L.E. disséminé et un syndrome de Sjögren. Les mêmes auteurs étudient trois autres personnes atteintes de maladie de Hashimoto ayant un faux BW positif à plusieurs reprises. L'une des trois avait en plus un syndrome de Sjögren, une anémie hémolytique à test de Coombs positif et une thrombocytopénie. Les six cas de maladie de Hashimoto étudiés étaient du sexe féminin. Le fait que ces faux BW positifs soient apparus des années avant le développement des manifestations cliniques de la ou des maladies auto-immunes, souligne l'importance d'une telle réaction positive chez les sujets normaux en tant qu'indicateur sérologique d'une maladie de l'appareil immunitaire dont la traduction clinique ultérieure variera avec les circonstances. La présence d'un tel indicateur sérologique devrait par conséquent imposer une surveillance stricte du sujet de façon à pouvoir le traiter dès les premiers signes sérologiques ou cliniques d'une telle maladie. L'anticorps de Wassermann peut être considéré comme un auto-anticorps, vu qu'il réagit avec un ou plusieurs Ag. lipidiques (cardiolipines) de divers organes et de

diverses espèces, ces Ag. pouvant être présents dans les tissus mêmes de la personne produisant les anticorps. Les diverses cardiolipines se ressemblent du point de vue immunochimique (OSLER et KNIPP, 1957). Le tréponème de la syphilis sert de catalyseur à l'antigénécité des lipides propres du malade. Son propre Ag. est lipido-soluble et simule les cardiolipines (le fait a été prouvé en 1953 par d'ALESSANDRO et DARDANONI pour le tréponème de Reiter). Dans la syphilis l'anticorps de Wassermann résulte de l'action conjuguée de l'Ag. du tréponème et des cardiolipines tissulaires, alors que dans les maladies auto-immunes à faux BW positif le seul Ag. tissulaire est responsable de la formation d'Ac., d'où les taux d'Ac. plus bas dans la 2^e catégorie. Cette étude permet par conséquent de se rendre compte à quel point la séparation des maladies auto-immunes (HIJMANS) en maladies par altération de l'Ag. et maladies par perte de l'état de tolérance est artificielle et illogique. Ainsi les personnes ayant un faux BW positif développeront indifféremment un L.E. disséminé (type classique de la maladie par altération de l'Ac.), une maladie de Hashimoto (type classique de la maladie par altération de l'Ag.), ou les deux à la fois. De plus, deux des six personnes de la série ayant une maladie de Hashimoto et un faux BW positif avaient également un syndrome de Sjögren combinant une grande fréquence des Ac. antinucléaires à la fréquence des taux d'Ac. antithyroïdiens élevés et aux lésions destructrices spécifiques des glandes salivaires et lacrymales.

Les diverses maladies auto-immunes, dont la maladie de Hashimoto, ne sont par conséquent que les expressions cliniques différentes d'une même maladie caractérisée par une anomalie de l'appareil immunitaire génétiquement transmise (THIBAUT, 1962). L'anomalie génétique peut avoir une pénétrance et une expression clinique variables dépendant d'une variété de facteurs inconnus à ce jour. Ainsi, l'atteinte d'un organe par une agression étrangère (infection, médicaments, etc.) déterminera-t-elle l'âge d'apparition et le type de la maladie clinique. Quelques rares auteurs (MASI, 1965, CHIMENE et KLOTZ, 1961) nient l'association plus fréquente de ces maladies auto-immunes avec la maladie de Hashimoto et par conséquent l'hypothèse qu'une tendance anormale à fabriquer des Ac. contre ses propres tissus est à l'origine de cette dernière. En tous cas, on peut imaginer qu'en cas de maladie de Hashimoto l'appareil immunitaire fabrique un Ac. spécial différent des Ac. antithyroïdiens habituellement détectés (paraanticorps de SAINT-PAUL, 1961) et qui est directement responsable de la maladie. Les cas de maladie de Hashimoto à réaction de précipitation négative en présence de taux d'hémagglutination très élevés indiquent en effet qu'il y existe deux lignes de

précipitations distinctes, ce qui suppose la présence d'Ac. contre deux espèces moléculaires de la thyroglobuline (ROITT et DONIACH, 1960, HIJMANS, 1961, SENHAUSER, 1962). On peut aussi penser qu'une fois incité à élaborer des Ac. l'appareil immunitaire ne peut plus s'arrêter d'en fabriquer. Arrivés à un certain taux, ces Ac. deviendraient pathogéniques. Et de fait, les Ac. antithyroïdiens sont toujours retrouvés à des taux élevés dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes. On a d'autre part déjà signalé le fait que le facteur cytotoxique pourrait agir sur les cellules hyperplasiées de la glande thyroïde dans des conditions bien définies (quantité ?). Le rôle étiologique des Ac. thyroïdiens circulants se trouve ainsi confirmé d'une manière ou d'une autre, ce que pensait déjà ROITT en 1961.

LES MALADIES DE LA GLANDE THYROÏDE ET LEURS RAPPORTS AVEC LA MALADIE DE HASHIMOTO

I. — Les Goîtres

Leur apparition est plus ou moins liée à l'hypothyroïdie, à l'exception des goîtres dus à une maladie de Basedow, à une tumeur bénigne ou maligne, à une thyroïdite aiguë ou subaiguë qui seront traités séparément.

L'hyperplasie goitreuse constitue en général le mode de compensation par lequel la glande essaie de pallier à une sécrétion hormonale insuffisante. Cette sécrétion peut être insuffisante parce que le parenchyme sécréteur n'existe pas en quantité suffisante (goîtres ectopiques, certains goîtres survenant après thyroïdectomie subtotale excessive) ou parce que les besoins périphériques augmentent brusquement (goîtres sporadiques de la puberté, de la grossesse, les goîtres survenant au cours d'une néphrose lipoprotéidique avec déperdition protidique importante). Ces goîtres sont en général euthyroïdiens et ne nécessitent pas de traitement spécifique. La sécrétion hormonale peut aussi être insuffisante parce qu'il y a apport insuffisant d'iode (goîtres endémiques), parce que la synthèse hormonale est plus ou moins sévèrement bloquée, soit par des erreurs innées du métabolisme hormonal (goîtres par dysfonctionnement métabolique, goîtres de Hashimoto), soit par l'apport de substances à activité antithyroïdienne (goïtrigènes naturels, antithyroïdiens de synthèse, antithyroïdiens chimiques employés en thérapeutique générale, iodothérapie), ou parce que le parenchyme thyroïdien est progressivement détruit (thérapeutique à l'iode radioactif, thyroïdite auto-immune

des goitres de Hashimoto). Ces goitres s'accompagnent presque toujours d'un degré plus ou moins important d'hypothyroïdie, et leur traitement est impératif : administration d'iode pour les goitres endémiques, opothérapie thyroïdienne substitutive pour les goitres par erreur innée du métabolisme hormonal ou par destruction progressive du parenchyme noble, suppression des substances goitrigènes avec ou sans opothérapie thyroïdienne transitoire pour les goitres médicamenteux.

Tout goitre récent dont la cause déclenchante est supprimée ou neutralisée disparaîtra rapidement. Laissé à lui-même, il s'organisera selon les règles du cycle excitation-épuisement, et la suppression ou neutralisation du stimulus initiateur ne le fera plus que partiellement régresser ou même le laissera inchangé. Le goitre passe ainsi du stade initial avec hyperplasie parenchymateuse lobaire ou glandulaire au stade de l'involution colloïde diffuse avec goitre bien individualisé lisse puis bosselé, enfin au stade de la formation hétérogène à nombreux noyaux avec goitre plurinodulaire parfois très volumineux et compressif. Cette évolution peut se faire de façon linéaire ou par à-coups sous l'influence de stimuli extérieurs divers, tels l'augmentation brusque des besoins périphériques par maladie infectieuse ou autre, un stress émotionnel portant directement sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'existence de deux ou de plusieurs facteurs étiologiques combinés, comme c'est le cas pour le goitre de Hashimoto, amènera évidemment une évolution plus rapide du goitre, ce dernier ayant tendance à brûler les étapes.

Le problème du diagnostic différentiel des goitres non toxiques peut être des plus délicats, surtout quand ils ont évolué depuis un certain temps et qu'ils sont multinodulaires. La consistance particulière du goitre de Hashimoto y perd de sa valeur diagnostique et les nodules, soit colloïdes (involution), soit de régénération de ces goitres, sont loin de toujours disparaître ou même régresser sous opothérapie thyroïdienne. Les erreurs innées du métabolisme hormonal sont partagées par plusieurs de ces goitres et une discordance PBI-BEI ne sera pas d'un grand secours. L'épreuve de stimulation à la TSH est plus utile bien qu'elle n'ait rien d'absolu. L'injection de 4 U. de TSH n'entraîne pas une augmentation significative de la captation d'une nouvelle dose d'iode radioactif administrée en cas de maladie de Hashimoto, quelle qu'ait été la valeur de la captation de la dose d'I₁₃₁ initiale (MORGANS et TROTTER, 1957, MURRAY et Coll., 1960), alors qu'elle provoque une augmentation substantielle de cette captation dans les autres goitres non toxiques. L'explication réside dans le fait que la glande atteinte de thyroïdite de Hashimoto travaille déjà dans des conditions de stimulation maximale par la TSH.

Ceci n'est malheureusement vrai que pour une maladie de Hashimoto non traitée et à certains moments de son évolution seulement. Si une épreuve positive (pas d'augmentation de la captation d'I₁₃₁ après injection de TSH) a sa valeur, une épreuve négative n'exclut pas la maladie de Hashimoto. La présence d'Ac. antithyroïdiens n'est pas diagnostique elle non plus, sauf dans le cas où leurs taux sont très élevés. En effet, toute hyperplasie prolongée entraînant l'épuisement et la dégénérescence de certaines cellules folliculaires avec passage de matériel antigénique thyroïdien dans le sang, les Ac. antithyroïdiens seront fréquents chez tous les goitreux. OWEN en 1958, DONIACH, HUDSON et ROITT en 1960 les retrouvent chez 30 % de leurs goitres nodulaires non toxiques autres que les goitres de Hashimoto. Ces Ac. y seront néanmoins toujours présents à des taux assez bas. L'examen histologique restera le plus souvent nécessaire, montrant une thyroïdite diffuse et progressive en cas de maladie de Hashimoto, une simple thyroïdite focale non évolutive concomitante dans tous les autres goitres s'accompagnant d'Ac. antithyroïdiens circulants.

II. — Les maladies fonctionnelles

1) Hyperthyroïdie

Dans sa forme pure, elle réalise le tableau clinique et paraclinique de la maladie de Basedow qui est bien connu et sur lequel nous ne nous étendrons pas. Le traitement consiste soit à administrer de l'iode radioactif, soit à administrer des antithyroïdiens de synthèse seuls ou en préparation à la chirurgie. Dans ce cas, l'iodothérapie est en général instituée 3 semaines avant l'intervention chirurgicale, essentiellement dans le but de diminuer la vascularité de la glande thyroïde. Il faut souligner l'importance de tout stress émotionnel ou autre dans la genèse de la maladie et le fait que la glande Basedowienne devient indépendante de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de sa sécrétion de TSH à un moment donné de l'évolution de la maladie. Cette autonomie glandulaire est mise en évidence par l'épreuve de suppression de la TSH ou test de WERNER : le sujet ingère 0,3 à 0,5 mg de thyroxine ou 100 à 200 mcg de T₃ pendant 10 jours ou plus ; la sécrétion de TSH est ainsi inhibée et la captation de l'I₁₃₁ ainsi que le PBI₁₃₁ seront très déprimés tant que la glande thyroïde reste sous la dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysaire comme dans la maladie de Hashimoto, par exemple. Dans la maladie de Basedow, la captation de l'I₁₃₁ et le PBI₁₃₁ ne seront que faiblement diminués, et on dit que le test de WERNER est négatif. Ce

test est utile pour faire le diagnostic différentiel entre maladie de Basedow et certaines formes cliniques de maladie de Hashimoto à manifestations cliniques et paracliniques hyperthyroïdiennes. Malheureusement le test de WERNER n'est pas infallible et des cas de maladie de Hashimoto authentique à test de WERNER négatif ont été signalés (SHANE, SOBREVILLA et GABRILOVE, 1965). Un certain nombre de relations semble, en effet, exister entre la maladie de Basedow et la maladie de Hashimoto, rendant leur diagnostic différentiel particulièrement difficile dans un certain nombre de cas (LUXTON, 1957, JOPLIN et FRASER, WOOLNER et Coll., 1959, BUCHANAN et Coll., 1961). LINDSAY, en 1952, parle de 12 % de Basedowiens parmi ses 170 cas de maladie de Hashimoto. BUCHANAN, en 1961, cite 5 cas de maladie de Hashimoto dont 4 étaient des Basedowiens. LEVITT, en 1951 et 1954, va jusqu'à faire des maladies de Basedow et de Hashimoto des manifestations différentes de la même maladie. Voyons les faits sur les plans clinique et paraclinique.

a) ARGUMENTS CLINIQUES :

— Les formes hyperthyroïdiennes de la maladie de Hashimoto existent et sont même assez fréquentes. Ainsi SHANE, SOBREVILLA et GABRILOVE, en 1965, analysant les résultats de 587 thyroïdectomies, dénombrent 43 cas de maladie de Hashimoto dont 12 se présentaient avec des signes de thyrotoxicose. La captation de l'I₁₃₁ mesurée à la 24^e heure était dans la zone hyperthyroïdienne chez tous les 12, leur PBI était franchement toxique ou à la limite supérieure de la normale, le PBI₁₃₁ mesuré à la 72^e heure était anormalement élevé chez certains d'entre eux.

— Le Stress hypothalamo-hypophysaire est également important dans la genèse de la maladie de Hashimoto.

— Certains sujets ayant une maladie de Hashimoto ont eu une thyroïdectomie pour maladie de Basedow dans leur passé (SHANE et Coll., 1965).

— 10 % des Basedowiens non traités finissent hypothyroïdiens (SMART et OWEN, 1960, citant EASON, 1928).

— Certaines maladies de Basedow peuvent évoluer indifféremment vers le myxœdème ou vers la maladie de Hashimoto (THIBAUT, 1962, citant SMART et OWEN).

b) ARGUMENTS PARACLINIQUES :

— D'ordre métabolique : des erreurs innées du métabolisme des hormones thyroïdiennes telles qu'elles existent dans la maladie de Hashimoto peuvent également être mises en évidence dans la maladie de Basedow.

Un trouble de l'organification de l'iode, apparemment exclu par un test au thiocyanate ou au perchlorate de K en général négatif, pourrait être à la base du test de Feinberg positif si fréquemment retrouvé. Dans ce test on mesure la captation d'I₁₃₁ avant et après l'ingestion de 2 mg d'iode de K. Chez les sujets normaux, la diminution de la captation d'I₁₃₁ après ingestion ne dépasse par 54 % de la captation initiale. Cette diminution est excessive (84 % $\pm$ 12,5 %) dans la maladie de Hashimoto, les goitres par surcharge iodée, les adénomes solitaires toxiques et la maladie de Basedow. L'administration d'iodures semble y donner un coup de fouet à une anomalie préexistante.

L'iode protidique sérique non hormonal est augmenté. Ainsi des iodoprotéines anormales sont rencontrées avec une grande fréquence et à des taux bien supérieurs à la normale. Des iodothyrosines sont souvent détectées (FARRAN et Coll., 1959, BIRD et FARRAN, 1960), ainsi que des iodothyronines non hormonales (GROSS et PITT-RIVERS, 1952, ARONS et HYDOVITZ, 1959).

— D'ordre immuno-pathologique : des auto-anticorps antithyroïdiens circulants sont souvent présents. Ils sont détectés dans 66 % des cas de maladie de Basedow de OWEN, 1958, BLIZZARD et Coll. et CLINE et Coll., 1959, DONIACH, HUDSON et ROITT, 1960. GUNN, IRVINE et MICHIE, en 1962, posent la question du rôle éventuel d'un processus auto-immun dans la genèse de la maladie de Basedow. Ils biopsient le thymus chez 103 thyroïdectomisés et y constatent la formation de follicules lymphoïdes médullaires chez tous les sujets opérés pour maladie de Basedow, coexistant toujours avec des follicules lymphoïdes au niveau de la thyroïde.

Ces arguments appellent un certain nombre de commentaires :

Les manifestations hyperthyroïdiennes de la maladie de Hashimoto font partie intégrante du tableau clinique et paraclinique de certaines formes de début de la maladie de Hashimoto et de ses formes survenant chez les jeunes. La fréquence de diverses maladies thyroïdiennes, dont la maladie de Basedow, dans les antécédents personnels des sujets atteints de maladie de Hashimoto est un fait reconnu. Le facteur déclenchant émotionnel et les erreurs innées du métabolisme des hormones thyroïdiennes se retrouvent dans de nombreuses maladies de la glande thyroïde, telles la maladie de Hashimoto, le myxœdème primaire acquis, la maladie de Basedow, les goitres plurinodulaires. Si les Ac. antithyroïdiens sont fréquemment retrouvés dans le sérum des Basedowiens, ils le sont toujours à des taux peu élevés allant de pair avec une infiltration lymphocytaire focale à l'examen des pièces opératoires, (OWEN et SMART, THIBAUT, 1962 : 1/3 de leurs cas de maladie de Basedow), de même

que dans 15 à 85 % des maladies thyroïdiennes autres que la maladie de Hashimoto (GOUDIE, ANDERSON et GRAY, 1959, ROITT et DONIACH, 1960, SENHAUSER, 1962). Les cas de maladie de Basedow évoluant vers le myxœdème, soit spontanément, soit après intervention chirurgicale, sont ceux où le taux des Ac. antithyroïdiens est élevé et où l'infiltration lymphocytaire de la glande thyroïde est diffuse, c'est-à-dire des cas de maladie de Hashimoto à manifestations hyperthyroïdiennes faussement identifiées à une maladie de Basedow. SPJIRT, WARREN et ACKERMAN, 1957 ont suivi 57 cas de maladie de Basedow histologiquement confirmés pendant de nombreuses années, sans recueillir le moindre indice d'une transition des lésions d'hyperplasie vers celles de la thyroïdite chronique, battant en brèche la théorie de LEVITT sur l'unicité des deux maladies. Enfin, les séries de LINDSAY (1952) et BUCHANAN (1961) citant respectivement 12 % et 80 % de Basedowiens parmi leurs cas de maladie de Hashimoto ne sont guère concluantes par manque de preuves histologiques.

Le seul critère absolu du diagnostic positif de maladie de Basedow est en effet d'ordre pathologique. C'est l'élargissement glandulaire dû à l'hyperplasie cellulaire chez un malade non traité (SHANE et Coll., 1965). Les Basedowiens, vrais ou faux, étant généralement traités sur la foi de leurs signes cliniques, l'examen microscopique n'intervenant qu'au moment de l'opération ou lorsque le traitement institué se sera soldé par un échec, on conçoit les difficultés de ce diagnostic histologique et les nombreuses erreurs d'interprétation auxquelles une image histologique déformée peut donner lieu, même entre les mains d'un pathologiste compétent. En effet, les antithyroïdiens de synthèse et l'iode mettent la glande au repos : l'épithélium folliculaire diminue de hauteur et la colloïde réapparaît. L'iode diminue en plus la vascularité et augmente la fibrose. WARTHIN a montré qu'un excès d'iode provoque également une infiltration lymphocytaire. Un Basedow ainsi traité peut par conséquent prendre l'aspect d'une thyroïdite chronique et explique sans doute les observations de ceux qui disent que la maladie de Basedow se transforme en maladie de Hashimoto au bout d'un certain temps d'évolution.

Il s'est d'autre part avéré (WOOLNER et Coll., 1961) qu'une véritable hyperplasie cellulaire fait partie intégrante du tableau histologique de la maladie de Hashimoto, surtout à ses débuts où l'hyperplasie cellulaire est souvent la seule altération discernable. SHANE et Coll., 1965, ont revu la littérature médicale à ce sujet, et n'ont trouvé que 8 cas de thyroïdite chronique confirmés histologiquement qui présentaient des signes cliniques et paracliniques d'hyperthyroïdie et dont l'image histologique ne révélait pas d'hyperplasie épithéliale folliculaire (cas de NEWBURGER et Coll., 1955, LUXTON, 1957, WOOLNER, McCONAHEY et BEAHR, 1959, BUCHANAN, 1961). La simple

constatation d'une hyperplasie cellulaire associée à une infiltration lympho-plasmocytaire diffuse ne doit donc pas entraîner le diagnostic de maladie de Basedow associée à une maladie de Hashimoto. De plus, les formes hyperthyroïdiennes de la maladie de Hashimoto étant souvent prises pour des Basedows, elles sont traitées aux anti-thyroïdiens de synthèse qui ne feront qu'exagérer les lésions hyperplasiques de compensation, facilitant ainsi le diagnostic histologique ultérieur erroné de maladie de Basedow qui viendra confirmer la fausse impression clinique première.

En conclusion, maladie de Basedow et maladie de Hashimoto sont bien deux entités distinctes, des formes de passage authentiques de l'une à l'autre n'ayant pas été observées. Ceci n'exclut pourtant pas l'association entre les deux maladies, qui, bien que rare, a été observée par plusieurs auteurs, et sur laquelle nous reviendrons.

2) Hypothyroïdie

Son expression clinique est des plus variables, allant des formes frustes mono ou paucisymptomatiques dont le diagnostic n'est possible qu'à la condition de les avoir constamment à l'esprit, aux formes sévères classiques réalisant le tableau bien connu dumyxœdème qui peut aboutir au coma myxœdémateux en l'absence de traitement. Le laboratoire montrera en conséquence une fonction thyroïdienne plus ou moins déprimée. Le traitement consiste essentiellement en opothérapie thyroïdienne de substitution. Nous avons déjà évoqué le myxœdème secondaire des diverses variétés de goitres non toxiques. Les myxœdèmes primaires acquis de l'adulte et de l'enfant, ainsi que le crétinisme myxœdémateux des nouveaux-nés semblent relever d'une étiologie commune partagée avec la maladie de Hashimoto, à savoir une anomalie de l'appareil immunitaire génétiquement transmise et dont le résultat est une thyroïdite auto-immune dont l'expression clinique variera avec la pénétrance de l'anomalie génétique, la survenue ou non d'un stimulus extérieur, enfin l'intervention chronologique de ce stimulus par rapport au stade évolutif de la thyroïdite et par rapport à l'âge du malade.

Le myxœdème primaire acquis de l'adulte résulte de la destruction de la glande thyroïde par une thyroïdite auto-immune (OWEN et SMART, 1958, DONIACH et ROITT, THIBAUT, 1962). La seule différence entre ce myxœdème et la maladie de Hashimoto est la survenue d'un goitre dans cette dernière, forme compensée pour un temps du même processus pathologique fondamental dont le myxœdème primaire acquis est la forme décompensée. Le même facteur déclenchant donnera naissance à une maladie de Hashimoto s'il rencontre une glande thyroïde conservant suffisamment de paren-

chyme intact pour répondre par l'hyperplasie compensatrice de ce dernier, à un myxœdème primaire acquis dans le cas contraire. Il se peut d'ailleurs qu'un goitre transitoire ait existé dans le passé de tout myxœdémateux mais dont le malade ne se souvient plus, ce qui paraît même probable quand on sait que la glande thyroïdienne des myxœdémateux est légèrement augmentée de volume malgré l'atrophie des structures et que bien des goitres de Hashimoto diminuent de volume et même disparaissent aux stades ultimes de leur évolution vers l'état d'hypothyroïdie permanente. Plusieurs faits viennent confirmer la théorie uniciste des deux maladies : (N.P.) Toute maladie de Hashimoto non traitée aboutit au myxœdème franc, hormis un nombre restreint de cas dont l'évolution s'arrête spontanément (OWEN et SMART, 1958).

— L'examen microscopique de la glande thyroïde des malades atteints de myxœdème primaire acquis montre de l'atrophie parenchymateuse, une infiltration lympho-plasmocytaire diffuse et un degré de fibrose variable, lésions semblables à celles de la maladie de Hashimoto (BASTENIE, 1944, DOUGLAS et JACOBSON, 1957). SMART et OWEN, en 1958, ont procédé à l'autopsie de nombreux malades atteints de myxœdème primaire acquis et trouvent des altérations moins intenses mais voisines de celles de la maladie de Hashimoto à côté des modifications classiques dues à la fibrose. HAUSMANN cite deux cas de myxœdème primaire acquis présentant les lésions de la maladie de Hashimoto à l'autopsie sur un ensemble de 7 myxœdémateux. PIMENTEL et MALAUSSENA trouvent des lésions de Hashimoto chez deux myxœdémateux autopsiés, de simples lésions de fibrose chez deux autres.

— Démonstration fréquente d'auto-anticorps antithyroïdiens à des taux élevés voisins de ceux trouvés dans la maladie de Hashimoto dans le sérum des sujets atteints de myxœdème primaire acquis (ROITT et DONIACH, en 1958, mettent en évidence des Ac. antithyroglobulines et des Ac. anticellulaires, BLIZZARD et Coll. et CLINE et Coll., 1959, DONIACH, HUDSON et ROITT, 1960, les trouvent dans 80 % des cas, OWEN et SMART, 1960, BUCHANAN et HARDEN, 1965). Un taux élevé de facteur cytotoxique est retrouvé chez 11 sur 14 cas de myxœdème primaire acquis, par IRVINE.

— Une organification défectueuse de l'iode est démontrée par STANBURY et HEDGE en 1950, MORGAN et TROTTER en 1957.

Le myxœdème primaire acquis de l'enfant, autrefois attribué à une dysgénésie de la glande thyroïde (1 cas de crétinisme de MCGIRR et HUTCHISON, en 1955), est actuellement rattaché à la même étiologie, la seule différence avec le myxœdème primaire acquis de l'adulte étant la survenue du facteur déclenchant à un âge plus précoce et

sans doute aussi une pénétrance plus grande de l'anomalie génétique de l'appareil immunitaire. La maladie est assez fréquente, WILKINS, 1965, la retrouvant chez 18 sur 600 enfants étudiés. WINTER, EBERLEIN et BONGIOVANNI, 1966, ont étudié 18 cas de myxœdème primaire acquis de l'enfant et retrouvent des taux élevés d'Ac. antithyroïdiens chez 16 d'entre eux. La comparaison avec 33 enfants atteints de thyroïdite lymphocytaire juvénile (forme juvénile de la maladie de Hashimoto) leur a permis d'établir que le processus de thyroïdite lymphocytaire chronique peut réaliser chez l'enfant un spectre de tableaux cliniques allant du goitre euthyroïdien au myxœdème non goitreux avec de nombreuses formes intermédiaires ayant des traits communs aux deux formes extrêmes. Les deux groupes de malades ont des auto-Ac.-antithyroïdiens sériques à des taux élevés jamais rencontrés chez les enfants normaux (taux d'hémagglutination passive $> 1/25$, taux de fixation du complément $> 1/4$). Une discordance PBI-BEI due à des iodoprotéines sériques anormales est souvent constatée dans les deux catégories. Les cas familiaux de maladies de la glande thyroïde, ou simplement de présence d'Ac. antithyroïdiens sériques, sont fréquents dans les deux groupes (40 et 45 % respectivement). Enfin, la thyroïdite lymphocytaire juvénile aboutit très fréquemment elle-même au myxœdème dont elle constitue l'étiologie la plus fréquente chez l'enfant. Ces mêmes auteurs constatèrent également que les Ac. anticellulaires n'étaient jamais retrouvés chez les sujets myxœdémateux depuis plus de trois ans.

Le myxœdème congénital ou crétinisme myxœdémateux, longtemps attribué exclusivement à l'athyréose, résulterait de la destruction *in utero* de la glande thyroïde par une thyroïdite auto-immune particulièrement virulente avec ou sans facteur déclenchant surajouté durant la vie fœtale. Il faut cependant signaler que BEIERWALTES et Coll. en 1961, SCLARE et TAYLOR en 1961, CHANDLER et Coll. en 1962, n'ont pas réussi à obtenir de crétinisme en provoquant une thyroïdie expérimentale chez des lapins et cobayes nouveaux-nés. La théorie d'une dysgénésie de la glande thyroïde n'est peut-être pas à écarter dans tous les cas.

III. — Les tumeurs de la glande thyroïde

Elles sont de deux sortes, bénignes et malignes.

1) Tumeurs bénignes

Elles constituent les adénomes thyroïdiens dont les différentes catégories (adénome embryonnaire, adénome fœtal ou microfolliculaire, adénome macrofolliculaire) ne sont que des variantes histolo-

giques d'un même processus. Plusieurs variétés d'adénomes peuvent coexister dans une même glande et un adénome unique peut montrer plusieurs variantes histologiques en son sein. Cliniquement ils prennent en général l'aspect de nodules assez mous, rémittents. Les adénomes macrofolliculaires peuvent être toxiques. Ils sont à distinguer des adénomes colloïdes isolés ou au sein d'un goitre plurinodulaire qui ne sont que des nodules involutionnels marquant l'épuisement physiologique d'une glande thyroïde vieillissante ou l'évolution d'un goitre mal ou pas traité, avec lesquels ils peuvent d'ailleurs coexister, de même qu'avec des kystes hémorragiques ou des plaques calcifiées d'origine traumatique. Ils se développent plus fréquemment dans les glandes thyroïdes atteintes de maladie de Hashimoto que dans les glandes normales (DAILY, LINDSAY et SKAHEN, 1955) tout comme les nodules cancéreux auxquels ils sont souvent associés au sein de la même glande. L'adénome ne peut néanmoins pas être considéré comme une lésion précancéreuse, mais plutôt comme l'aboutissant d'un même stimulus pouvant déterminer l'apparition d'un cancer dans des circonstances différentes.

Son intérêt vient de ce que le diagnostic histologique différentiel entre sa variété macrofolliculaire et le cancer folliculaire bien différencié est des plus difficiles. Le diagnostic de cancer ne peut s'étayer que sur la présence d'invasion capsulaire (invasion de vaisseaux sanguins et lymphatiques capsulaires) et/ou sur la présence de métastases lymphatiques régionales. Or l'invasion capsulaire est souvent difficile à exclure et les métastases ganglionnaires lymphatiques ressemblent tellement à du tissu thyroïdien normal qu'on a pu parler d'adénomes folliculaires bénins métastasants après avoir fait table rase de la théorie longtemps prévalente des inclusions thyroïdiennes latérales du cou d'origine embryologique. Certains pathologistes se refusent d'ailleurs à faire le diagnostic d'adénome folliculaire, sous-entendu bénin, estimant que la simple présence d'un adénome macrofolliculaire doit faire considérer le malade comme ayant un cancer folliculaire en puissance et entraîner un traitement en conséquence.

2) Tumeurs malignes

Le cancer thyroïdien se présente sous trois formes principales, papillaire, folliculaire et indifférenciée, le lymphome ou lymphosarcome formant une catégorie à part.

a) Le cancer papillaire est le plus fréquent et le moins malin. Il apparaît le plus souvent chez les sujets jeunes sous la forme d'un nodule isolé. Son évolution locale est lente, les métastases tardives

et lymphatiques le plus souvent. Mais si les métastases ganglionnaires lymphatiques cliniquement évidentes sont tardives, l'essaimage microscopique vers les ganglions lymphatiques régionaux peut se faire très tôt alors que le cancer primaire lui-même n'est visible qu'à l'étude d'un seul champ microscopique au fort grossissement, l'évolution locale du foyer métastatique ganglionnaire se faisant sur le même mode lent que celle du cancer primaire. Or, si ce cancer est curable à 100 % par la thyroïdectomie quand il est strictement localisé à la glande thyroïde, la survenue d'un seul foyer métastatique ganglionnaire lymphatique microscopique compromet gravement le pronostic que les opérations les plus radicales (thyroïdectomie totale avec évidement des chaînes ganglionnaires lymphatiques du cou uni ou bilatéral) n'amélioreront guère. C'est assez dire l'importance de l'examen histologique de tout nodule thyroïdien ne régressant pas rapidement sous traitement aux extraits thyroïdiens (délai maximum de 3 mois), surtout chez les sujets jeunes. L'opération de choix est l'hémithyroïdectomie totale du côté de la lésion combinée à l'hémithyroïdectomie subtotale du côté opposé. Néanmoins, la constatation assez fréquente d'un foyer microscopique de cancer papillaire au sein d'un adénome vrai ou faux faisant partie d'un specimen de thyroïdectomie subtotale, ne justifie pas une seconde intervention plus radicale.

b) Le cancer folliculaire est plus agressif, les métastases se faisant plus rapidement et le plus souvent par voie hématogène. Le nodule initial grandit plus vite et l'invasion de la glande et des structures environnantes par contiguïté se fait assez rapidement. Une thyroïdectomie totale bilatérale semble la seule thérapeutique valable. Il est plus fréquent chez les sujets d'un certain âge.

c) Le cancer indifférencié évolue de manière si fulgurante que toute thérapeutique demeure le plus souvent illusoire une fois le diagnostic établi.

d) Le lymphome ou lymphosarcome thyroïdien représente une forme localisée comparable aux formes vues dans d'autres sites extra-nodulaires. WOOLNER et Coll., en 1966, ont revu les caractères cliniques, histologiques et pronostiques du lymphome thyroïdien à l'occasion de la publication de 46 cas personnels. Le lymphome thyroïdien survient en général chez une femme d'un certain âge, sous la forme d'un goitre énorme de développement récent, s'accompagnant fréquemment de signes de compression. Le traitement de choix consiste en une thyroïdectomie totale ou subtotale suivie d'irradiation, certains auteurs (CRILE) préconisant l'irradiation seule (cobalt 60). En dehors du mode de traitement, ce sont la présence ou l'absence

d'envahissement capsulaire et le type cellulaire qui déterminent le pronostic. Sur les 46 cas des auteurs, 10 étaient envahissants et inopérables, (tous furent biopsiés et irradiés ; 6 sont morts des suites du lymphome et 4 sont vivants de 12 à 46 mois après la fin du traitement, se portant apparemment bien), 16 étaient confinés à l'intérieur des limites de la capsule (une exérèse chirurgicale le plus souvent complète fut suivie d'irradiation dans tous les cas ; un seul malade développa ultérieurement un lymphome généralisé et fatal), les 20 cas restants montrent une extension locale ou des métastases ganglionnaires lymphatiques régionales (une résection chirurgicale, incomplète dans 11 cas, fut suivie d'irradiation dans tous les cas ; 4 survivent, dont 3 apparemment guéris). Le type cellulaire réticulo-endothélial correspond à la forme anaplastique du lymphome (réticulo-sarcome) et offre le pronostic le plus grave. Ce type cellulaire est d'ailleurs celui rencontré le plus fréquemment dans les formes envahissantes. La forme différenciée du lymphome, composée de lymphocytes ou de plasmocytes mûrs, offre le meilleur pronostic. C'est ce type différencié qui constitue la plus grande partie des lymphomes confinés à la glande thyroïde. Il semble que les cancers thyroïdiens à petites cellules, autrefois considérés comme des carcinomes, doivent être interprétés comme des lymphomes, vue leur radiosensibilité.

La forme localisée et différenciée du lymphome thyroïdien peut poser un problème de diagnostic différentiel histologique avec la forme lymphoïde ou floride de la maladie de Hashimoto qui n'est qu'une variété histologique correspondant à une forme virulente et rapidement évolutive de la maladie, la glande thyroïde étant littéralement inondée de lymphocytes et de plasmocytes. Dans ces cas douteux il vaut mieux irradier la malade après l'exérèse chirurgicale, bien que leur pronostic soit assez favorable, avec ou sans irradiation. WOOLNER et Coll., 1966, rapportent 5 cas semblables qui furent traités par la thyroïdectomie subtotale non suivie d'irradiation. Aucun des 5 malades n'a développé de récurrence ou de lymphome généralisé après une période d'observation assez longue.

D'autres séries, antérieures à celle de WOOLNER et Coll., conduisent aux mêmes conclusions : METCALFE et SCLARE (5 cas), LINDSAY et DAIL, 1955 (corrélation de l'évolution du lymphome avec la maturité histologique des cellules), WALT et Coll., 1957, ROBERTS, 1961 (78 cas de lymphome thyroïdien de 1948 à 1958), MIKAL, 1964 (4 cas), COX, 1964 (9 cas de lymphome, plus une étude générale des caractères cliniques du lymphome thyroïdien), HERRICK, 1964 (9 cas, plus un essai de corrélation de l'évolution du lymphome avec l'étendue du processus aux structures du cou). Alors que la plupart des publications d'il y a 10 à 20 ans faisaient ressortir le pronostic désespéré

du lymphome thyroïdien (KELLETT et SUTHERLAND, 1949, DINSMORE et Coll., 1949, WELCH et Coll., 1958) ou son pronostic imprévisible (WINSHIP et GREENIE, 1955), RANGSTROM, en 1957, insistait déjà sur le fait que de nombreux malades souffrant d'un lymphome thyroïdien survivent et paraissent guéris. Un cas de lymphome thyroïdien associé à un lymphome gastrique a été publié par CANNEY en 1956.

Tous ces cancers dans leurs formes localisées initiales, le cancer papillaire pendant un temps souvent très long, posent des problèmes de diagnostic différentiel difficiles avec les goitres de Hashimoto irréguliers et nodulaires. De plus, ils sont plus fréquents dans les glandes atteintes de maladie de Hashimoto que dans les glandes normales, association sur laquelle nous reviendrons. Si la recherche d'Ac. antithyroïdiens sériques peut s'avérer fructueuse dans 30 % des cas de cancer thyroïdien pour BLIZZARD et Coll., CLINE et Coll., en 1959, DONIACH, HUDSON et ROITT, en 1960, dans quelques cas seulement pour PAINE et Coll. en 1957, HILL en 1961, McGIVEN en 1963, les taux en sont toujours bas, sauf en cas de survenue du cancer dans une glande atteinte de maladie de Hashimoto évidemment.

La présence des Ac. antithyroïdiens s'explique là encore par l'effraction folliculaire provoquée au contact du cancer du fait de l'envahissement direct par ce dernier ou par l'intermédiaire de la réaction inflammatoire l'entourant, avec libération de matériel antigénique thyroïdien. Une thyroïdite focale retrouvée à l'examen histologique signe la nature de ce processus auto-immun d'accompagnement. Le cancer thyroïdien ne provoque jamais l'apparition des lésions diffuses et progressives de la maladie de Hashimoto quand il se développe dans une glande normale.

IV. — Les thyroïdites

Les infections par voie sanguine ou par contiguïté sont exceptionnelles. Elles réalisent le tableau d'une thyroïdite aiguë caractérisée par les signes généraux et locaux classiques des maladies infectieuses d'origine microbienne, une évolution vers l'abcédation en l'absence de traitement, une sensibilité variable aux divers antibiotiques. Le goitre est d'apparition brusque et de progression rapide. Le traitement consiste à administrer des antibiotiques, des sédatifs et des analgésiques. L'abcès sera incisé et drainé.

Les affections virales à point de départ parotidien (oreillons) ou rhinopharyngé sont à l'origine de thyroïdites aiguës et subaiguës, la

thyroïdite de de Quervain représentant la forme classique des thyroïdites subaiguës. Les signes généraux y font défaut, mais la douleur locale est toujours présente. Le goitre est douloureux au palper. Une légère hypothyroïdie s'accompagnant d'une captation réduite de l'iode radioactif est généralement notée. La courbe de fixation de l'I¹³¹ étant normale ou élevée, du moins dans les premières heures, dans la maladie de Hashimoto à ses débuts, cette épreuve constituerait un bon procédé de diagnostic différentiel entre maladie de Hashimoto et thyroïdite de de Quervain (HOUSTON et SHEE, 1963). Si des Ac. antiourliens sont parfois rencontrés dans le sérum des malades atteints de thyroïdite de de Quervain, les auto-Ac. antithyroïdiens sont généralement absents (THIBAUT, 1962, THOMAS Jr. et Coll., 1965). La présence de ces derniers a cependant été signalée dans quelques cas par PAINE et Coll., 1957, BLIZZARD et Coll., 1959, HILL, 1961 et MCGIVEN, 1963. Quoi qu'il en soit, hypothyroïde et auto-anticorps antithyroïdiens lorsqu'ils sont présents, ne le sont que de façon transitoire, une des caractéristiques essentielles de la thyroïdite de de Quervain étant sa limitation dans le temps avec restitution *ad integrum* de la glande thyroïde au bout d'un laps de temps variable mais ne dépassant guère quelques semaines. L'autre caractère essentiel de la thyroïdite de de Quervain a trait à son image histologique formée d'une juxtaposition de granulomes rappelant tuberculose ou sarcoïdose comportant de nombreuses cellules géantes multinucléées, séparées par du tissu fibreux assez abondant où l'infiltration cellulaire inflammatoire est relativement peu intense. Evolution limitée dans le temps et image microscopique suffisent à assurer son individualité face à la maladie de Hashimoto, individualité que certains auteurs lui ont contestée. THIBAUT en 1962 distingue nettement entre la thyroïdite de de Quervain limitée dans le temps et sans taux d'Ac. antithyroïdiens significatifs et certaines thyroïdites aiguës ou subaiguës à taux d'Ac. antithyroïdiens sériques élevés évoluant vers l'hypothyroïdie et qui correspondent à de rares formes de début de la maladie de Hashimoto. A la lumière des dernières découvertes il apparaît qu'une thyroïdite virale se greffant sur une glande thyroïde où une thyroïdite auto-immune évolue à bas bruit peut être le facteur déclenchant le goitre de Hashimoto dont elle constituera une forme clinique de début. Cette même thyroïdite virale se développant dans une glande thyroïde normale prendra l'aspect de la thyroïdite de de Quervain. Le traitement de la thyroïdite de de Quervain est purement symptomatique (analgésiques, sédatifs) en attendant sa résolution spontanée. En cas d'hypothyroïdie marquée, ce qui est exceptionnel, on adjoindra l'opothérapie thyroïdienne de substitution le temps de la durée de la maladie.

Les thyroïdites chroniques des diverses classifications dont nous avons cité celle de HAZARD (1955) dans l'introduction ne sont plus considérées à l'heure actuelle que comme les divers stades évolutifs d'une même maladie constituant le cadre élargi de la maladie de Hashimoto. Si l'étiologie de cette thyroïdite chronique reste partiellement obscure, sa pathogénie a été élucidée grâce aux travaux immunologiques de M^{me} DONIACH. Une anomalie de l'appareil immunitaire génétiquement transmise conditionne l'apparition d'une thyroïdite auto-immune dont l'évolution latente et peu virulente jusqu'à l'âge habituel d'apparition du goitre sous l'influence d'un facteur déclenchant chez une femme de la cinquantaine est peut-être conditionnée par le sexe. La tendance familiale de la maladie ainsi que la survenue fréquente d'autres maladies de la glande thyroïde dans les antécédents personnels et familiaux ont été démontrées. Cliniquement, elle se caractérise par l'absence de signes généraux et l'existence d'un goitre indolore, plus ou moins diffus et plus ou moins dur, généralement asymptomatique. L'évolution du goitre est pratiquement toujours progressive, linéaire ou par à-coups, s'étendant sur plusieurs mois ou années, aboutissant presque toujours à un état d'hypothyroïdie permanente en l'absence de traitement. La malade reste longtemps euthyroïdienne et peut même présenter des signes d'hyperthyroïdie en début d'évolution ou lors des à-coups successifs dans l'évolution sous la dépendance de facteurs déclenchants circonstanciels. Les résultats des examens de la fonction thyroïdienne varient selon le moment de l'évolution allant de l'hyperthyroïdie le plus souvent légère à l'hypothyroïdie franche. Ces résultats sont influencés par les diverses erreurs innées du métabolisme des hormones thyroïdiennes constamment retrouvées et partagées avec d'autres maladies de la glande thyroïde. Le taux des divers auto-anticorps antithyroïdiens y est toujours élevé chez le sujet non traité, sauf peut-être en fin d'évolution. Le changement d'aspect histologique de la thyroïdite chronique au cours de son évolution a été prouvé par des biopsies sérielles chez une même malade, rendues possibles par la technique de la drill-biopsie. Ainsi s'est-on rendu compte que l'image floride de la maladie décrite par Hashimoto en 1912 met un certain temps à s'établir. Si la malade est vue et biopsiée avant que ce stade ne soit atteint, on aura l'image d'une thyroïdite lymphocytaire ou d'une thyroïdite non spécifique des anciennes classifications. Au contraire, une biopsie réalisée alors que la thyroïdite chronique évolue depuis de nombreuses années montrera une glande plus fibreuse avec étouffement et disparition d'une grande partie des follicules thyroïdiens et diminution de l'infiltration lympho-plasmocytaire, image évoquant la thyroïdite de Riedel. La conception d'EWING faisant de la maladie de Riedel le stade ultime

de la thyroïdite de Hashimoto est étayée par les travaux de M^{me} DONIACH qui, étudiant 5 cas de thyroïdite de Riedel, y découvre les caractères immunosérologiques propres à la maladie de Hashimoto, et est admise par bon nombre d'auteurs, notamment en France.

Il nous paraît toutefois indispensable de mentionner ici les arguments plaidant en faveur de l'autonomie de la thyroïdite de Riedel dans le cadre de la thyroïdite chronique (THIBAUT, 1962).

a) ARGUMENTS CLINIQUES D'ABORD :

Si la maladie de Hashimoto prédomine chez la femme de la cinquantaine, la maladie de Riedel y est exclusive. La thyroïdite de Riedel est rare, la thyroïdite de Hashimoto assez fréquente. Le goitre de Riedel, extrêmement dur (ligneux), presque toujours unilatéral à ses débuts, se bilatéralise rapidement, se prend en masse avec les structures avoisinantes et provoque des signes de compression dramatiques nécessitant toujours l'intervention chirurgicale souvent d'urgence. Le goitre de Hashimoto, plutôt suiffé que dur, est en général diffus et bilatéral d'emblée, les formes unilatérales le restant longtemps ; il ne se prend jamais en masse avec les structures environnantes bien que des adhérences, notamment avec la trachée, soient possibles ; les signes de compression qui peuvent l'accompagner dans ses formes virulentes ou anciennes n'atteignent qu'exceptionnellement le même degré d'intensité et cèderont généralement à la thérapeutique médicale. La chirurgie de la maladie de Riedel est extrêmement laborieuse et sanglante, l'exérèse complète de la glande étant le plus souvent impossible. L'intervention sur une thyroïdite de Hashimoto est bien moins hémorragique que celle pratiquée sur une glande vierge de thyroïdite, et ceci malgré les adhérences fibreuses possibles qui n'empêchent d'ailleurs jamais l'exérèse complète de la glande, les plans de clivage entre cette dernière et les structures avoisinantes pouvant toujours être retrouvés.

b) ARGUMENTS HISTOLOGIQUES ENSUITE :

La transformation fibreuse de la glande est complète dans la thyroïdite de Riedel, avec disparition totale des éléments folliculaires, l'infiltration inflammatoire étant peu intense et peu spécifique. Dans les cas avancés de la maladie de Hashimoto la fibrose est assez marquée, mais elle reste toujours localisée à certaines parties de la glande, d'autres parties montrant toujours l'image caractéristique de la maladie avec ses nodules hyperplasiés compensateurs au contact des zones de destruction parenchymateuse imprégnées d'un infiltrat lympho-plasmocytaire dense, alors même que les élé-

ments folliculaires sont très réduits en nombre et déformés. Surtout, la fibrose de la maladie de Riedel s'étend aux structures environnantes qu'elle envahit, alors que dans la thyroïdite de Hashimoto, si des adhérences aux structures avoisinantes peuvent se rencontrer, l'intégrité capsulaire est toujours respectée.

La thyroïdite lymphocytaire chronique de l'enfant ou thyroïdite lymphocytaire juvénile n'étant qu'une forme précoce de la maladie de Hashimoto, elle sera traitée au chapitre des formes cliniques de cette dernière.

• LA THYROIDITE LYMPHOCYTAIRE ATROPHIQUE LATENTE :

Nous avons vu que des Ac. antithyroïdiens sont retrouvés avec une certaine fréquence dans le sérum de sujets indemnes de toute affection thyroïdienne clinique et que l'examen histologique de leur glande thyroïde montre des lésions de thyroïdite focale non évolutive. Ces phénomènes deviennent plus fréquents avec l'âge avançant du sujet, et environ 10 % des femmes au-delà de 40 ans les présentent. Un simple vieillissement de la glande thyroïde avec involution fonctionnelle physiologique et dégénérescence de certains follicules sénescents suffit ainsi à expliquer un certain nombre de thyroïdites lymphocytaires latentes du vieillard. Ces dernières, mentionnées par SIMMONDS chez 12 % de ses cas d'autopsie, furent bien étudiées par BASTENIE (1959 et 1965), qui les retrouve dans 25 % des cas de nécropsie systématique des vieillards. WILLIAMS et DONIACH les signalent chez 40 % de leurs sujets autopsiés. CHOMETTE et Coll., 1966, effectuent 500 nécropsies de vieillards (âge moyen > 70 ans) dans un hospice et découvrent une thyroïdite lymphocytaire latente chez 79 d'entre eux, 72 femmes et 7 hommes, soit une incidence de 15,8 %. Ils notent que ces thyroïdites surviennent dans un certain contexte clinique. Ainsi l'hypertension artérielle existait-elle chez 41,6 % des sujets contre 29 % dans un groupe de contrôle, alors que diabète sucré, amylose, cirrhose du foie, lithiase biliaire et collagénoses n'y étaient pas plus fréquents. Une certaine hyperoestrogénie résiduelle semblait plus fréquente (38 % de mastoses contre 20 % dans un groupe de contrôle, 46 % d'hyperplasie glandulo-kystique résiduelle de l'endomètre contre 40 %, 19 % de maturation glycogénique de l'épithélium vaginal contre 15 %) témoignant d'un dysfonctionnement hypophysaire. Un granulome hypophysaire à cellules géantes fut d'autre part observé dans quelques cas exceptionnels, mais il paraissait trop constamment lié à cette thyroïdite lymphocytaire latente pour n'avoir la valeur que d'une association accidentelle. Ces mêmes auteurs établissent le cours évolutif des lésions histologiques comme suit : agression initiale provoquant l'apparition

de petits infiltrats sous-capsulaires bordant les lobules les plus superficiels de la glande thyroïde, sans doute les plus fragiles ; puis infiltrats lymphoïdes plus nombreux, nodulaires, intéressant plus largement le parenchyme où des oncocytes peuvent apparaître et même affecter la totalité de certains follicules ; ultérieurement il est exceptionnel que la maladie aboutisse à une atrophie thyroïdienne majeure responsable d'un authentique myxœdème ; l'intensité lésionnelle n'obéirait à aucun gradient.

En fait, il semble qu'il faille distinguer entre deux entités distinctes, d'une part la thyroïdite lymphocytaire focale, non évolutive et de signification pathologique douteuse et la thyroïdite lymphocytaire diffuse et progressive aboutissant à la thyroïdite lymphocytaire atrophique latente et qui seule nous intéresse. Elle résulte de l'évolution à bas bruit d'une thyroïdite auto-immune secondaire à une anomalie de l'appareil immunitaire génétiquement transmise et dont la pénétrance est faible. NEVE et Coll. (1966), ont insisté sur l'existence d'une telle thyroïdite lymphocytaire atrophique d'emblée se déroulant dans des glandes thyroïdes non augmentées de volume, ne donnant en général lieu à aucun signe clinique de maladie thyroïdienne, l'évolution du processus aboutissant cependant au développement d'un état d'hypothyroïdie latente, éventuellement d'insuffisance thyroïdienne franche (moins de 5 % des cas). L'affection est détectée en clinique par la mise en évidence d'Ac. antithyroïdiens antithyroglobuline ou anticellulaires, la technique de Boiden constituant le meilleur procédé (le plus sensible, donc le plus facile à appliquer à une enquête massive). Il y a toujours corrélation entre des taux d'Ac. antithyroïdiens élevés et les lésions histologiques diffuses de la thyroïdite lymphocytaire atrophique latente. Ainsi, les auteurs ont détecté les lésions histologiques typiques de la maladie chez 20 sujets ayant des taux d'Ac. antithyroïdiens $\geq 1/125$, alors qu'ils ne les ont trouvés chez aucun des 37 sujets à immunosérologie négative ou faiblement positive. L'affection est surtout fréquente chez la femme au-delà de la quarantaine, sa fréquence augmentant avec l'âge de sujets des deux sexes. Elle peut être associée à des facteurs pathologiques pas ou mal connus, ainsi qu'en témoigne son incidence plus faible parmi les donneurs de sang que parmi les sujets hospitalisés du même âge. La thyroïdite lymphocytaire atrophique avec myxœdème ne représente par conséquent qu'un stade très évolué et rarement atteint (moins de 5 % des cas, comme nous le disions plus haut) de cette thyroïdite lymphocytaire atrophique, asymptomatique et latente tout au long de son évolution dans tous les autres cas. Par contre, sous l'influence d'un facteur déclenchant servant de coup de fouet au processus

auto-immun destructeur, alors qu'il n'y a déjà plus assez de parenchyme thyroïdien intact pour que l'hyperplasie goitreuse compensatrice de la maladie de Hashimoto se produise, cette thyroïdite lymphocytaire latente brûlera les étapes vers la destruction glandulaire complète et débouchera sur la thyroïdite lymphocytaire atrophique du myxœdème primaire acquis.

V. — Les lésions traumatiques

Les traumatismes de la glande thyroïde sont assez rares, en dehors des traumatismes chirurgicaux. Ils provoquent, selon les cas, la formation de kystes hémorragiques secondairement calcifiés, voire même ossifiés, ou une réaction inflammatoire généralement focale et toujours limitée dans le temps. Ces phénomènes peuvent s'accompagner de la présence transitoire, à des taux faibles, d'Ac. antithyroïdiens sériques. Les kystes hémorragiques peuvent apparaître comme des nodules palpables à l'examen clinique et doivent ainsi être pris en considération lors de l'établissement du diagnostic différentiel des nodules thyroïdiens. Aucun traitement n'est indiqué en dehors des cas de traumatisme majeur intéressant alors toujours d'autres structures cervico-thoraciques.

VI. — Les anomalies du développement

1) L'athyréose ou absence congénitale de la glande thyroïde

Elle est très rare. Nous avons vu que le crétinisme myxœdémateux qui lui était si souvent attribué, semble en réalité résulter de la destruction de la glande thyroïde *in utero* par une thyroïdite auto-immune génétiquement conditionnée.

2) L'ectopie glandulaire

Elle est plus fréquente. Dérivant embryologiquement d'une invagination de la partie médiane de la 4^e poche pharyngée, la glande thyroïde peut se trouver en position ectopique en tous points du trajet suivi par cette invagination dans sa progression descendante, depuis le foramen caecum jusqu'au médiastin. Une glande ectopique étant toujours bien plus petite qu'une glande en position normale, elle ne pourra subvenir aux besoins de l'organisme en hormones thyroïdiennes lorsqu'elle représente le seul tissu thyroïdien d'un

sujet, que par l'hyperplasie compensatrice (goitre physiologique). Un goitre ectopique ne relève par conséquent de la chirurgie que s'il occasionne des troubles de compression, son ablation entraînant un état d'hypothyroïdie permanent. La variété sublinguale est la plus fréquente, pouvant causer des troubles respiratoires sérieux chez le nouveau-né.

Bien qu'une glande ectopique puisse théoriquement être le siège de toutes les maladies de la glande thyroïde en position normale, aucun cas de maladie de Hashimoto survenant dans une thyroïde ectopique n'a été signalé dans la littérature médicale à ce jour, du moins à notre connaissance.

3) Canal thyroéglosse

La persistance du canal thyroéglosse, partiellement ou dans sa totalité, donnera lieu aux kystes et fistules thyro-glosses bien connus des chirurgiens.

LA MALADIE DE HASHIMOTO

Synonymes : Goitre de Hashimoto, goitre lymphomateux, strumite de Hashimoto, strumite lymphomateuse, strumite lympho-plasmocytaire, thyroïdite de Hashimoto, thyroïdite lymphomateuse, thyroïdite lymphocytaire chronique, thyroïdite lympho-plasmocytaire chronique, thyroïdite chronique, thyroïdite non spécifique.

Ce sont les caractères histologiques qui ont permis d'individualiser la maladie dans sa forme floride classique. HASHIMOTO les énuméra tous dans sa description princeps qui date de 1912. Il y présentait quatre cas d'une nouvelle maladie de la glande thyroïde qui, depuis, porte son nom. Depuis lors, le cadre de la maladie s'est beaucoup élargi et englobe, à présent, pratiquement toutes les thyroïdites chroniques non spécifiques de l'enfant et de l'adulte, ceci à la suite des nombreux travaux surtout histo-chimiques et immunologiques des deux dernières décennies. Il n'en demeure pas moins vrai à l'heure actuelle que le seul critère permettant un diagnostic positif absolu de la maladie reste d'ordre histologique.

CARACTERES HISTOLOGIQUES

Les changements structuraux intervenant dans une glande atteinte de maladie de Hashimoto intéressent le parenchyme noble aussi bien que le tissu interstitiel. Ils varient selon le stade évolutif de la maladie. Nous décrirons successivement les images histologiques correspondant au stade floride ou mûr (description classique de HASHIMOTO), au stade précoce et au stade tardif.

I. — Stade floride ou mur

1) Lésions parenchymateuses

Les follicules thyroïdiens sont réduits en nombre et varient infiniment dans leur taille et leur forme. Certains d'entre eux sont hyperplasiés et contiennent peu d'une substance colloïde très pâle, les cellules bordantes étant columnaires mais unistratifiées. D'autres follicules sont en dégénérescence, avec métaplasie des cellules épithéliales devenues larges et éosinophiles. Ces cellules oncocytaires ou oxyphiles sont encore appelées cellules d'Askanasy ou cellules de Hürthle. Elles sont globuleuses, pourvues d'un cytoplasme clarifié, acidophile et légèrement granuleux ; leurs noyaux sont irréguliers et pauvres en chromatine, certains d'entre eux étant monstrueux et pourvus d'un volumineux nucléole donnant un aspect adénocarcinomateux à la cellule. Ces cellules oncocytaires représentent un aspect involutif de la cellule thyroïdienne et sont fonctionnellement inactives. De nombreuses vésicules thyroïdiennes sont hypoplasées, leur lumière rétrécie et dépourvue de colloïde contenant tantôt des cellules desquamées, tantôt des plasmodes de résorption (cellules multinucléées). Enfin, certaines régions glandulaires montrent déjà le remplacement du tissu noble détruit, par des éléments lymphoplasmocytaires organisés en follicules lymphoïdes et par du tissu fibreux. Il faut insister sur la distribution diffuse et désorganisée de tous ces changements.

2) Lésions interstitielles

Il y a infiltration diffuse par des cellules lymphocytaires et plasmocytaires qui, par endroits, se groupent en véritables follicules lymphoïdes avec centres germinatifs, endroits où le parenchyme est envahi. Des études détaillées de ces follicules ont conclu à l'inexistence de véritables centres germinatifs, ces derniers n'étant constitués que de cellules folliculaires dégénérées, derniers vestiges d'un follicule détruit et remplacé par un amas dense de lymphocytes et de plasmocytes. La déposition de tissu fibreux est modérée, suivant les éléments lympho-plasmocytaires dans leur envahissement du tissu noble en voie de dégénérescence.

II. — Stade initial ou précoce

L'hyperplasie cellulaire de certains follicules est souvent le seul changement visible au niveau du parenchyme thyroïdien. L'infiltration lympho-plasmocytaire interstitielle diffuse est plus discrète, les follicules lymphoïdes étant le plus souvent absents. Le tissu fibreux

est à peine ébauché. Cette image correspond à la thyroïdite lymphocytaire chronique ou à la thyroïdite non spécifique de la classification de HAZARD. Cette image est aussi celle de la plupart des thyroïdites lymphocytaires juvéniles, ce qui a fait dire à HASHIMOTO en 1912, SAPHIR en 1959, HUNG et WINSHIP en 1963, que l'image histologique de la maladie de Hashimoto montrait des caractères moins développés chez l'enfant.

La présence de cellules oncocytaires n'est par conséquent pas nécessaire à l'établissement du diagnostic de maladie de Hashimoto comme trop de pathologistes le croient encore de nos jours, et la constatation d'une hyperplasie folliculaire représentant la seule modification parenchymateuse décelable ne doit pas entraîner automatiquement le diagnostic de maladie de Basedow seule ou associée.

III. — Stade tardif

Les aires de la glande où le parenchyme thyroïdien est reconnaissable seront plus rares, mais des follicules hyperplasiés au voisinage de foyers de destruction folliculaire montrant des cellules métaplasées oxyphiles seront toujours discernables, même quand le malade est myxœdémateux (WOOLNER et Coll., 1959, SHANE et Coll., 1965). L'infiltration lympho-plasmocytaire diffuse aura fait place à la fibrose pauci-cellulaire dans les zones glandulaires anciennement détruites. Le stade ultime de destruction parenchymateuse complète, où toute la glande thyroïde est constituée par du tissu fibreux dense où l'infiltrat inflammatoire se réduit à quelques cellules non spécifiques, et qui réalise l'image histologique de la maladie de Riedel, n'est pratiquement jamais atteint.

Comme le font si justement remarquer CHIMENES et KLOTZ (1961), tous ces changements structuraux décrits ne sont pathognomoniques de la thyroïdite auto-immune qu'à la condition d'être diffus. Des changements semblables mais localisés, focaux, peuvent se voir dans d'autres maladies de la glande thyroïde telles la maladie de Basedow ou le goitre multinodulaire.

Le diagnostic histologique de la maladie de Hashimoto est rendu plus difficile du fait que la plupart des malades ont été traités médicalement pendant un temps plus ou moins long avant que l'occasion d'un tel diagnostic se présente. Selon les cas, ils auront reçu des extraits thyroïdiens ou des antithyroïdiens de synthèse avec ou sans iode. Voyons quels sont les changements apportés par ces médicaments et auxquels nous avons fait déjà allusion au chapitre précédent.

1) Extraits thyroïdiens

Ils mettent la glande thyroïde au repos et ralentissent le processus auto-immun destructeur. L'infiltration lympho-plasmocytaire diffuse se fait moins importante et surtout les modifications folliculaires sont masquées. Ainsi, l'épithélium des follicules hyperplasiés s'aplatit et leur lumière se remplit d'une substance colloïde riche et bien colorée. De là l'hésitation de certains pathologistes qui préféreront parler d'une thyroïdite non spécifique par exemple plutôt que d'une maladie de Hashimoto.

2) Antithyroïdiens de synthèse

Ils exagèrent l'hyperplasie folliculaire compensatrice. Certains follicules montreront ainsi des projections épithéliales papillaires intraluminales résultant de la pluristratification focale des cellules bordantes, et des vacuoles de résorption apparaîtront à la limite entre une substance colloïde très pâle et la couche cellulaire épithéliale. Ces traits histologiques étant caractéristiques de la maladie de Basedow, on comprend l'erreur de diagnostic possible.

3) Iodothérapie

L'iode met la glande thyroïde au repos tout comme les extraits thyroïdiens. Il favorise la diminution de la vascularité de la glande et la déposition de tissu fibreux. Son excès provoque l'infiltration lymphocytaire de la glande (WARTHIN). Une vraie maladie de Basedow ainsi traitée pourra pas conséquent prendre l'aspect histologique d'une thyroïde de Hashimoto.

En conclusion, nous insisterons sur l'importance de communiquer au pathologiste tous les renseignements cliniques et paracliniques susceptibles de l'aider dans l'établissement d'un diagnostic qui est loin d'être toujours facile.

ETIOLOGIE

I. — Fréquence

La maladie de Hashimoto devient de plus en plus fréquente (HAZARD, 1955, PITTMAN, 1963, WOOLNER, 1964) et cette augmentation de fréquence ne semble pas due uniquement au fait que les médecins seraient devenus plus conscients des diverses manifestations de la maladie comme certains l'affirment. GRAHAM, en 1931, signale 24 cas,

McCLINTOCK et WRIGHT, en 1937, 50 cas, JOLL, en 1950, 81 cas. Ces chiffres cumulent les cas personnels et ceux recueillis dans la littérature mondiale. McCONAHEY et Coll., en 1962, publient une série de 1 420 cas, dont 1 098 histologiquement prouvés, s'étendant sur une période de 30 ans allant de 1930 à 1960. La maladie de Hashimoto représenterait 10 % des maladies de la glande thyroïde (HOUSTON et SHEE, 1963).

La fréquence de la maladie de Hashimoto par rapport au nombre total de thyroïdectomies effectuées dans un hôpital ou un groupe d'hôpitaux au cours d'un certain laps de temps a été beaucoup mieux étudiée. Cela ne surprend guère quand on sait que, jusqu'à une date assez récente, le diagnostic de la maladie ne pouvait être fait que sur examen histologique de la pièce opératoire, l'opération étant le plus souvent motivée par un diagnostic clinique différent. Ainsi, la maladie de Hashimoto représente-t-elle 0,9 % des thyroïdectomies de la série de JOLL (1939), 9 des 1 595 thyroïdectomies de la série de LASSA et GRAYZEL (1949), 1,4 % des thyroïdectomies de la série de LEVITT (1951), 2,7 % des thyroïdectomies de la série de HEPTINSTALL et EASTCOTT (1954), 2,6 % des thyroïdectomies de la série de BEARE (1958), 7,3 % des thyroïdectomies de la série de SHANE et Coll. (1963), 4,5 % des thyroïdectomies de la série de BUFFAT (1965). On voit que là aussi la fréquence de la maladie augmente nettement dans les séries récentes. Ce fait est d'autant plus remarquable que depuis une vingtaine d'années le nombre total de thyroïdectomies n'a cessé de diminuer grâce au traitement médical de plus en plus fréquent de la maladie de Basedow, et que le traitement médical de la maladie de Hashimoto s'est imposé dès 1955-1956.

La forme de l'enfant représente 1/3 des goîtres non toxiques survenant à cet âge selon GRIBETZ et Coll. (1954), 20 % de tous les goîtres et 40 % des goîtres non toxiques selon SAXENA et GRAWFORD (1962).

A voir l'assez grande fréquence de la maladie de Hashimoto aux U.S.A. dont témoignent les nombreuses statistiques américaines et sa rareté relative dans nos pays évoquée dans les quelques publications européennes consacrées à cette maladie, on est tenté de conclure qu'il existe une distribution géographique de la maladie. La survenue d'une maladie de Hashimoto semble particulièrement rare en Europe de l'Est. Ainsi DICHLIEV, de Plovdiv en Bulgarie, n'en signale-t-il que 2 cas dans sa série de 500 thyroïdectomies publiée en 1965. Le même auteur cite le Professeur VASSILEV qui n'a retrouvé que 3 cas de maladie de Hashimoto dans toute la littérature médicale bulgare des origines à 1963.

II. — Circonstances d'apparition

1) Age et sexe

Tout le monde est unanime à constater que la maladie de Hashimoto augmente de fréquence avec l'âge, l'âge moyen s'établissant aux environs de 50 à 60 ans. Elle peut néanmoins survenir à tout âge. Ainsi les 26 cas de CHIMENES et KLOTZ (1961), par exemple, s'évalent sur une tranche d'âge de 20 à 70 ans. La forme de l'enfant survient de préférence entre les âges de 5 et 15 ans, mais là encore les 32 cas de SAXENA et CRAWFORD (1962), par exemple, s'évalent sur une tranche d'âge allant de 2 à 15 ans.

La prépondérance de la maladie chez les personnes du sexe féminin est écrasante. Citons à titre d'exemple les 14 femmes sur les 16 cas de la série de BUFFAT (1963), les 42 femmes sur 43 cas de la série de SHANE et Coll. (1965). On admette en général que les femmes représentent plus de 90 % des cas de maladie de Hashimoto, 92 % selon STEIN en 1959, MACKSOOD en 1961, SCHUG en 1963. Ceci suggère évidemment l'intervention d'un facteur lié au sexe dans l'éclosion de la maladie de Hashimoto, probablement endocrinien (NÈVE, 1966). De fait, les antécédents gynécologiques sont fréquents chez ces malades (WILL, 1961).

Cette prédominance féminine est aussi nette pour la forme de l'enfant, 9 filles sur les 12 cas de la série de CLAYTON et JOHNSON (1960), 3 filles sur les 5 cas de la série de BERGLUND et Coll. (1960), 29 filles sur les 32 cas de la série de SAXENA et CRAWFORD (1962).

2) Antécédents personnels

Les maladies de la glande thyroïde y sont plus fréquentes que dans les antécédents personnels d'un groupe de contrôle. BELYAVIN, en 1958, note une nette prédisposition au goitre, de même que CHIMENES et KLOTZ, en 1961, qui notent un goitre dans les antécédents personnels de 11 de leurs 26 cas de maladie de Hashimoto, dont un seul était issu d'une région giotrigène. BUFFAT, en 1963, signale, lui aussi, cette prédisposition au goitre silencieux présent depuis des années au moment où la maladie de Hashimoto se déclare. Des cas de maladie de Hashimoto ayant eu une thyroïdectomie pour maladie de Basedow dans le passé ont été signalés.

Diverses manifestations allergiques se rencontrent fréquemment dans le passé de ces malades. Ainsi SAXENA et CRAWFORD (1962) les ont-ils retrouvées chez 47 % de leurs 32 enfants ayant la forme juvénile de la maladie, leur incidence normale étant de 10 % environ. Les manifestations de l'insuffisance surrénalienne, de l'hypoparathyroïdie, de l'hypogonadisme, du diabète sucré, isolées ou réunies

au sein d'un syndrome polyendocrinien aujourd'hui rattaché au cadre des maladies auto-immunes, sont également plus fréquentes dans leurs antécédents, au même titre que les autres maladies auto-immunes telles les diverses maladies du collagène, les anémies hémolytique et Biermerienne, le PTI (purpura thrombopénique idiopathique), la cirrhose du foie, la néphrose, la maladie de Paget. Nous reviendrons sur toutes ces maladies au chapitre des maladies associées à la thyroïdite de Hashimoto.

3) Antécédents familiaux

Les maladies de la glande thyroïde se retrouvent en nombre anormalement élevé chez les membres de la famille des sujets atteints de maladie de Hashimoto. Des cas de myxœdème, de maladie de Basedow, de goitre plurinodulaire sont retrouvés chez 25 % des 39 collatéraux des 8 malades de la série de HALL-OWEN-SMART en 1960. ROITT et DONIACH (1960) signalent la survenue fréquente de ces mêmes maladies chez les membres de la famille des malades de leur série. CHIMENES et KLOTZ, en 1961, découvrent 3 goitres et un myxœdème chez les membres de la famille de quatre des 26 malades de leur série. VOLPE et Coll., en 1963, étudient 99 membres de la famille des 20 malades de leur série et trouvent une maladie thyroïdienne chez 20 d'entre eux. CLAYTON et JOHNSON, en 1960, signalent des goitres dans la famille de deux de leurs malades atteints de la forme juvénile du goitre de Hashimoto. SAXENA et CRAWFORD, en 1962, détectent une maladie de Basedow ou une thyroïdite chez 50 % des membres de la famille de leurs 32 enfants atteints de maladie de Hashimoto. Il est à remarquer à ce sujet que des cas de goitres sont également signalés par FLOYD Jr. et Coll., en 1960, dans la famille de malades souffrant d'un goitre plurinodulaire où une erreur innée du métabolisme des hormones thyroïdiennes a pu être mise en évidence (test au KSCN positif par exemple).

En plus de cette incidence familiale accrue d'autres maladies de la glande thyroïde, de nombreux exemples de maladie de Hashimoto familiale ont été décrits. DUNNING, en 1959, fut le premier à rendre compte de 3 cas de goitres de Hashimoto dans une même famille. SMART et OWENS, en 1960, HALL, en 1962, de GROOT et Coll., en 1962, HUNG et WINSHIP, en 1963, signalent des cas familiaux, les deux derniers décrivent les cas d'une mère et de sa fille. IRVINE et Coll., en 1961, publient les cas de deux paires de vrais jumeaux atteints de maladie de Hashimoto, l'une des paires ayant également un PTI, l'âge du début le plus précoce d'un goitre de Hashimoto y étant de 42 ans. ZARNO et GUERRA, en 1964, décrivent la maladie de

Hashimoto chez une autre paire de vrais jumeaux. Enfin, HOFFMAN, en 1966, étudie les cas d'une mère et de ses trois filles dont deux étaient de vraies jumelles, toutes atteintes d'un goitre de Hashimoto, le goitre démarrant dans un intervalle de 2 ans chez les quatre personnes. Cette dernière série constitue le groupe de famille immédiate avec goitres de Hashimoto le plus important décrit à ce jour.

Les cas de manifestations allergiques familiales sont eux aussi plus nombreux que dans la population générale. SAXENA et CRAWFORD (1962) décrivent de telles manifestations chez 30 % des membres de la famille de leurs 32 malades atteints de maladie de Hashimoto juvénile. Enfin, toutes les maladies auto-immunes se retrouvent avec une incidence accrue dans la famille des sujets atteints de maladie de Hashimoto.

III. — Causes déclenchantes

L'existence de telles causes provoquant l'apparition du goitre ou la modification des caractères d'un goitre préexistant est connue depuis assez longtemps. En effet, dès 1955, HAZARD signale des cas de maladie de Hashimoto survenant en même temps que ou à la suite d'une infection, après exposition à des agents physiques, ou sans cause apparente. Le ou les facteurs déclenchants peuvent être retrouvés dans les jours ou semaines précédant l'apparition de la maladie ou dans les antécédents plus lointains des malades comme ce fut le cas dans 50 % des cas de la série de CHIMENES et KLOTZ (1961) où un tel facteur fut découvert. CHIMENES et KLOTZ (1961) ont retrouvé les facteurs déclenchants suivants chez certains de leurs 26 cas de maladie de Hashimoto : un choc émotionnel violent (dans 1/3 de leurs cas), des maladies infectieuses telles une angine, une grave intervention chirurgicale, des transfusions sanguines répétées pour de sévères hémorragies génitales, des injections d'hormones mâles en vue de l'ablactation, un traitement œstrogénique, une injection intramusculaire d'iode « antirhumatismal », un traitement aux ATS. SAXENA et CRAWFORD (1962) insistent sur la fréquence d'une infection de l'arbre respiratoire supérieur comme facteur déclenchant ou aggravant un goitre dans une étude portant sur 32 enfants ayant la forme juvénile de la maladie de Hashimoto. Enfin, CHAPTAL et Coll., en 1965, publient un cas de goitre survenant chez le tout jeune enfant, où l'apparition du goitre fut précédée par deux épisodes d'infection intestinale d'origine virale (areflexie rotulienne transitoire). Ils rappellent d'autre part que les infections respiratoires, les oreillons, l'hépatite épidémique, la néphrose et les maladies du collagène ont été reconnus comme facteurs déclenchants éventuels.

PATHOGENIE

Les différents éléments qui ont permis son éclaircissement ayant été analysés dans de précédents chapitres, il nous suffira ici de les rassembler dans une fresque synthétique de la maladie.

Parmi les vieilles théories de la maladie, celles de la carence vitaminique et de l'irritation par les lipides de la substance colloïde sont complètement tombées dans l'oubli. Seule la théorie des troubles métaboliques hormonaux a conservé quelque valeur à l'heure actuelle. Nous avons vu en effet que la maladie de Hashimoto comportait un certain nombre d'erreurs innées du métabolisme des hormones thyroïdiennes se reflétant dans les différentes épreuves de la fonction thyroïdienne du moins tant que du parenchyme fonctionnel subsiste. Elle partage ces erreurs du métabolisme hormonal avec d'autres maladies thyroïdiennes telles le myxœdème, la maladie de Basedow et certains goitres. La fréquence de ces diverses maladies dans les antécédents personnels et familiaux des sujets atteints de maladie de Hashimoto font penser que ces erreurs du métabolisme constituent une prédisposition héréditaire transmise par gène récessif, lié aux autosomes. Le déficit hormonal et l'hyperplasie folliculaire de compensation qui en résultent expliquent la formation éventuelle d'un goitre, surtout sous l'influence d'un facteur déclenchant extérieur qui pourra, soit faire apparaître le goitre, soit modifier un goitre préexistant. Ces facteurs déclenchants potentiels sont nombreux : choc émotionnel, médicaments divers, traumatisme accidentel ou chirurgical, infection microbienne ou virale, cancers et maladies chroniques. Ils agissent tous sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et sa sécrétion de TSH, soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire d'une augmentation des besoins périphériques ou par l'intermédiaire d'une destruction ou d'un blocage partiels de la glande thyroïde. L'hyperplasie cellulaire aboutit à l'épuisement et à la dégénérescence de certains follicules ou groupes de follicules, l'action directe sur la glande thyroïde de certains facteurs déclenchants contribuant à la destruction folliculaire. L'action de certains de ces facteurs sur une glande thyroïde normale aboutirait à une destruction folliculaire semblable mais plus limitée. Cette perte de l'intégrité folliculaire s'accompagne de la libération de matériel antigénique normalement séquestré et à l'égard duquel l'appareil immunitaire du sujet n'a par conséquent pas pu acquérir de tolérance durant la vie embryonnaire (théorie de BURNET) et d'un appel de cellules inflammatoires à fonction immunologique, essentiellement des lymphocytes. Ces cellules sécrètent des Ac. qui vont neutraliser les Ag. sur place, l'excès des Ac. produits passant dans la circulation

générale où diverses techniques permettent de les mettre en évidence. Les Ag. une fois neutralisés, la production d'Ac. cesse et les débris folliculaires une fois débrayés par les macrophages l'infiltration cellulaire cède la place à la fibrose, c'est là du moins ce qui se passe dans la maladie de Basedow et dans les goîtres non toxiques autres que les goîtres de Hashimoto, ainsi que dans les cas de traumatisme de la glande thyroïde, de thyroïdite aiguë ou subaiguë, de cancer thyroïdien. Les mêmes phénomènes se répéteront à chaque fois que du parenchyme thyroïdien sera lésé sous l'effet des divers facteurs sus-cités congénitaux ou acquis, isolés ou combinés, mais le processus auto-immun restera toujours d'assez faible intensité et limité dans le temps, les lésions inflammatoires resteront toujours limitées dans l'espace, circonscrites alentour des follicules détruits.

Dans la maladie de Hashimoto et le myxoédème primaire acquis par contre, le processus d'auto-immunisation est intense, ce dont témoignent les taux élevés d'Ac. antithyroïdiens sériques toujours retrouvés, et s'entretient lui-même, les lésions inflammatoires étant diffuses et progressives aboutissant peu à peu à la destruction de la glande. Nous avons vu qu'une perte de l'équilibre homéostatique immunitaire avec disparition de l'état de tolérance à l'égard des tissus de leur propre organisme et apparition d'une espèce d'hypersensibilité de l'appareil immunitaire donnait l'explication la plus satisfaisante de la réaction auto-immune en chaîne survenant chez ces malades (SAINT-PAUL, 1961, THIBAUT, 1962). L'association plus fréquente de la maladie de Hashimoto et du myxoédème primaire acquis aux diverses autres maladies auto-immunes fournit l'un des meilleurs arguments de cette théorie. L'association peut être clinique ou infra-clinique, cette dernière se manifestant par la simple présence des Ac. caractéristiques de l'une ou de plusieurs des maladies auto-immunes dans le sérum d'un sujet atteint d'une autre de ces maladies. Pour expliquer l'action pathogène directe de la réaction Ag-Ac. au niveau de la glande thyroïde permettant l'entretien et la progression du processus auto-immun, on admet généralement ou bien que les Ac. responsables sont différents de ceux détectés dans le sérum des malades par nos techniques actuelles, ou bien que les Ac. circulants deviennent pathogènes *in vivo* au-delà d'une certaine concentration ce que semblent confirmer les taux toujours très élevés des Ac. anti-thyroïdiens sériques chez ces malades. On aboutirait à de pareilles quantités d'anti-corps par l'incapacité de l'appareil immunitaire d'arrêter leur fabrication une fois qu'il est sensibilisé. Le grand nombre de maladies de Hashimoto et autres maladies auto-immunes familiales ainsi que la survenue fréquente de ces diverses maladies chez un même individu dans un ordre

chronologique indéterminé souvent précédée des mois ou des années par l'apparition d'un faux BW positif ont fait penser que l'anomalie de l'appareil immunitaire en cause était liée à une prédisposition héréditaire transmise par un gène dominant lié aux autosomes. L'anomalie serait responsable d'une thyroïdite auto-immune congénitale dont l'expression clinique ultérieure variera avec la pénétrance génétique de l'anomalie et les circonstances de la vie du malade telles que la survenue d'un des nombreux facteurs déclenchants à un âge donné et à un moment donné de l'évolution de cette thyroïdite auto-immune. La thyroïdite auto-immune évolue à bas bruit vers la cirrhose de la glande thyroïde (BASTENIÉ, LINDSAY) selon un rythme variable avec la pénétrance génétique de l'anomalie. Cette évolution latente peut être interrompue à tout moment par la survenue d'un facteur déclenchant qui, s'il rencontre suffisamment de parenchyme intact pour permettre une hyperplasie compensatrice, donnera un goitre de Hashimoto de l'enfant ou de l'adulte, un myxœdème primaire acquis de l'enfant ou de l'adulte dans le cas contraire. Le fait que la maladie de Hashimoto se voit presque exclusivement chez les femmes mais que les cas masculins de myxœdème primaire acquis soient fréquents donne de la crédibilité à l'hypothèse qu'un facteur lié au sexe protège contre une pénétrance trop forte de l'anomalie génétique permettant ainsi le développement ultérieur d'un goitre. Ce goitre peut donc survenir à la suite d'un choc émotif, d'un traitement médical, d'une thyroïdite aiguë ou subaiguë, ou même d'une cause déclenchante passée inaperçue, tous responsables d'un coup de fouet donné au processus auto-immun destructeur. Hyperplasie compensatrice efficace et libération massive d'hormones thyroïdiennes par la destruction folliculaire accrue (CHIMENES et KLOTZ, 1961) expliquent l'hyperthyroïdie transitoire que peuvent présenter ces malades en début d'évolution ou lors des à-coups succesifs sous la dépendance des mêmes facteurs déclenchants, et si caractéristiques de l'évolution de ce goitre qui se fera plus ou moins rapidement vers un état d'hypothyroïdie permanente résultant de la destruction glandulaire.

ASPECTS CLINIQUES ET EVOLUTION

Il y a une forme classique de la maladie et de nombreuses formes cliniques selon le mode de début, les caractères morphologiques, l'état fonctionnel, le mode évolutif et l'âge d'apparition du goitre, selon l'association du goitre avec d'autres maladies.

I. — Forme classique

Elle est la plus fréquente d'après les textes des encyclopédies médicales. CHIMENES et KLOTZ (1961) la rencontrent chez 14 de leurs 26 malades. Dans notre série personnelle de 47 malades, elle ne représente qu'un tiers des cas.

La symptomatologie se résume le plus souvent à un goitre de durée variable, quelques mois à plusieurs années, s'accompagnant d'une sensation de gêne ou de pesanteur dans la région antéro-inférieure du cou. BUFFAT (1963) insiste sur la fréquence d'une sensation de constriction avec gêne respiratoire et troubles cardiaques mineurs. HOUSTON et SHEE (1963) disent que le tableau le plus évocateur est réalisé par une femme goitreuse ménopausée, fatiguée, léthargique, irritable, se plaignant de douleurs musculaires surtout dans le dos et les membres. Un mélange de signes des séries hypo et hyperthyroïdiennes serait des plus caractéristiques pour ces auteurs qui citent des malades ayant l'air hypothyroïdiens mais présentant des arythmies cardiaques mineures (extrasystoles fréquentes, tachycardie paroxystique en courtes bouffées, fibrillation auriculaire paroxysmale). Les malades sont en général euthyroïdiens, des variantes vers une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie légères étant possibles.

Le goitre est diffus et symétrique, de surface lisse, multilobée ou granuleuse, de consistance ferme et caoutchouteuse donnant l'impression d'un corps ensuiffé au palper, indolore et avasculaire, offrant ni bruits au palper, ni souffles à l'auscultation. Il reproduit la configuration anatomique de la glande normale grossie de 3 à 6 fois avec une pyramide de Lalouette fréquemment palpable et les pôles supérieurs des lobes latéraux qui remontent loin dans le cou où une palpation superficielle pourra les confondre avec une adénopathie cervicale (CHIMENES et KLOTZ, 1961). Il reste mobile par rapport aux plans musculo-cutanés mais peut adhérer à la trachée.

L'évolution du goitre non traité se fait lentement mais inexorablement vers la destruction glandulaire et l'état d'hypothyroïdie permanente dans la grande majorité des cas, surtout quand ces cas sont symptomatiques (MARSHALL et MEISSNER, 1955, WOOLNER, 1959, POLLOCK et SPRONG, 1960). Cette évolution peut se faire de façon linéaire mais se fera le plus souvent par à-coups successifs, parfois provoqués par la thérapeutique (administration d'ATS ou d'iode, interruption d'un traitement aux extraits thyroïdiens). Ces à-coups sont marqués par l'augmentation de volume du goitre avec signes d'hyperthyroïdie décroissants faisant place au simple changement des caractères du goitre et son involution avec signes d'hypothyroïdie croissants, à

mesure que les coups de fouet se répètent (CHIMENES et KLOTZ, 1961). Quand le goitre disparaît en fin d'évolution, on a l'aspect de l'atrophie scléro-inflammatoire du corps thyroïde ou maladie de Ceelen-Simmons. Les signes de compression peuvent apparaître ou s'accuser en cours d'évolution, mais le tableau du goitre fibreux et adhérent avec signes de compression sévères rappelant celui de la maladie. Il va sans dire qu'on peut être amené à voir la maladie pour la première fois à n'importe quel moment de cette évolution, moment qu'il est important de préciser pour procéder à un traitement efficace.

II. — Formes cliniques

1) Selon le mode de début.

a) FORMES A DÉBUT INFECTIEUX :

Elles sont assez rares. Des signes généraux le plus souvent modérés (fièvre, malaise, leucocytose) accompagnent l'apparition d'un goitre douloureux. C'est là le tableau clinique d'une thyroïdite aiguë post-ourlienne ou d'une thyroïdite subaiguë. Ce tableau s'estompe au bout de quelques semaines mais le goitre persiste prenant le plus souvent les caractères du goitre classique de Hashimoto. Selon BUFFAT (1963), 1/3 des goitres de Hashimoto seraient douloureux à la palpation. Selon HOUSTON et SHEE (1963), 1/3 des goitres de Hashimoto débuteraient comme une thyroïdite subaiguë.

b) FORMES HYPERTHYROÏDIENNES :

Elles sont assez fréquentes et réalisent le tableau plus ou moins complet de la maladie de Basedow. Nous les étudions au paragraphe suivant.

c) FORMES SE MANIFESTANT PAR UNE EXOPHTALMIE MALIGNE sans autre signe de thyrotoxicose accompagnant un nodule thyroïdien le plus souvent unique au sein d'une glande non augmentée de volume par ailleurs.

Elles sont très rares mais fournissent la preuve clinique de l'hypersécrétion de TSH toujours présente dans la maladie de Hashimoto et qui explique souvent à elle seule les divers signes de la série hyperthyroïdienne présents dans la maladie de Hashimoto. Selon M^{me} DONIACH, une exophtalmie maligne doit faire suspecter une maladie de Hashimoto chez les hommes surtout où elle

s'accompagne fréquemment d'une infiltration lympho-plasmocytaire de la musculature extraoculaire et de taux d'Ac. antithyroïdiens sériques élevés.

d) FORMES HYPOTHYROÏDIENNES D'EMBLÉE :

Assez rares, nous allons les voir, elles aussi, au paragraphe suivant.

2) Selon l'état fonctionnel du goitre

L'état euthyroïdien est la règle surtout dans la forme classique de la maladie, mais même dans cette dernière les exceptions sont nombreuses.

a) GOITRES HYPERTHYROÏDIENS :

Des signes de la série hyperthyroïdienne se retrouvent assez fréquemment surtout chez les sujets jeunes et dans les formes de la maladie d'évolution récente. LUXTON, en 1957, BEARE, en 1958, étudient des cas de goitres de Hashimoto à manifestations hyperthyroïdiennes. Un tiers des 26 cas de CHIMENES et KLOTZ (1961) se présentent avec des signes d'hyperthyroïdie, 11 des 26 malades ayant des signes oculaires. BUFFAT (1963) signale 6 cas avec hyperthyroïdie dans sa série de goitres de Hashimoto dont 50 % étaient euthyroïdiens et insiste sur la fréquence avec laquelle un faux diagnostic de maladie de Basedow est porté. Enfin, 12 des 43 malades de SHANE et Coll. (1965) rentrent dans cette catégorie.

Ces signes ne sont que rarement au complet cependant, le plus important d'entre eux, à savoir l'amaigrissement, manquant le plus souvent. On note de la nervosité, de l'instabilité caractérielle avec irritabilité, des tremblements fins des extrémités, des palpitations, à l'état isolé ou associés, tremblements et palpitations disparaissant le plus souvent au repos. Les résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne seront le plus souvent dissociés : une captation d' I_{131} élevée durant les premières heures, un PBI_{131} et un PBI élevés contrastant avec un BEI normal ou même légèrement déprimé. Nous avons vu comment les erreurs innées du métabolisme des hormones thyroïdiennes rencontrées dans la maladie de Hashimoto rendent compte de ces résultats apparemment contradictoires. La seule constante du tableau est un taux de TSH plasmatique élevé, la sécrétion accrue de TSH pouvant expliquer à elle seule les signes d'hyperthyroïdie apparente notés dans la plupart de ces cas. De rares cas de goitres de Hashimoto à captation d' I_{131} très élevée et taux de TSH plasmatique déprimé ont cependant été signalés par ESKABIR et Coll. ce qu'on explique par une avidité accrue pour

l'iode du parenchyme hyperplasié résultant de la stimulation intrinsèque par une activité métabolique accrue secondaire à la flambée du processus destructeur auto-immun à l'occasion d'un à-coup évolutif malgré la libération massive d'hormones thyroïdiennes qui accompagne cette flambée et qui réduit momentanément la sécrétion de TSH et donc la stimulation extrinsèque. Tout goitreux apparemment Basedowien mais dont les résultats de laboratoire sont discordants devra donc être immédiatement suspecté d'être une forme hyperthyroïdienne de la maladie de Hashimoto (WHITESSELL et BLACK).

Une véritable hyperthyroïdie peut néanmoins se rencontrer dans la maladie de Hashimoto au moment d'un à-coup évolutif, soit qu'elle résulte de la libération massive d'hormones thyroïdiennes dans la circulation générale à l'occasion de la destruction folliculaire accrue, soit qu'elle résulte de la greffe d'une véritable maladie de Basedow sur le parenchyme glandulaire intact sous l'effet d'un stimulus particulièrement vigoureux provoquant ainsi une espèce d'hyperplasie surcompensée qui dure (CHIMENES et KLOTZ, 1961). Nous reviendrons sur cette association maladie de Hashimoto - maladie de Basedow dans un chapitre ultérieur.

b) GOITRES HYPOTHYROÏDIENS :

L'hypothyroïdie fait partie intégrante du tableau de toute maladie de Hashimoto ayant évolué depuis un certain temps (WOOLNER et Coll., 1959, BLACKBURN et Coll., 1961, CHIMENES et KLOTZ, 1961), la plupart des cas aboutissant à un état d'hypothyroïdie permanente par destruction glandulaire en fin d'évolution.

Les signes de la série hypothyroïdienne s'installent en général de manière insidieuse. Ils peuvent être présents lors du premier examen de la malade lorsque celle-ci est porteuse d'un goitre ayant évolué de manière asymptomatique depuis des mois, des années, mais apparaîtront le plus souvent à la suite d'un des à-coups successifs jalonnant le cours évolutif de la maladie. Ils surviennent plus tôt dans les goitres à évolution rapide. Une fois installés, ils iront en s'aggravant, soit progressivement, soit par à-coups.

Ces signes d'hypothyroïdie sont très souvent discrets et demandent à être constamment présents à l'esprit du médecin examinant un malade goitreux pour ne pas passer inaperçus. Un ralentissement idéatoire, une certaine apathie, un empâtement des traits, de l'œdème pré tibial, une constipation d'apparition récente demandent à être élucidés si l'on veut éviter que ces malades se retrouvent un jour brusquement plongés dans le coma myxœdémateux si difficile à traiter. Le laboratoire confirmera la dépression de la fonction thyroïdienne, des résultats dissociés restant possibles cependant tant que

tout le parenchyme noble n'est pas détruit. Ainsi, pourra-t-on voir un BEI effondré correspondant à l'état clinique du malade s'accompagner d'un captation d'I₁₃₁, d'un PBI₁₃₁ et d'un PBI à la limite inférieure de la normale par exemple.

Toute intervention chirurgicale sur un goitre de Hashimoto hâte son évolution naturelle vers l'état d'hypothyroïdie permanente. Aussi les malades opérés devront-ils être surveillés de très près s'ils ne sont pas mis d'emblée aux extraits thyroïdiens de substitution, ce qui est de loin la solution préférable. MARSHALL et MEISSNER, en 1954, rendent compte de 114 goitres de Hashimoto opérés. Ils insistent sur le fait que 70 à 80 % des opérés deviennent myxœdémateux à plus ou moins brève échéance quelle que soit l'importance de l'opération, une simple isthmectomie n'empêchant pas cette évolution. Ils recommandent la thyroïdectomie subtotale suivie du traitement substitutif préventif aux extraits thyroïdiens.

3) Selon les caractères morphologiques du goitre

Ce sont les caractères symétrique et lisse ou granuleux du goitre classique qui souffrent le plus d'exceptions.

Le goitre peut non seulement prédominer sur un lobe mais même y être limité. Le caractère irrégulier et hétérogène est fréquent, le goitre contenant des formations unies ou plurinodulaires dures et plus ou moins bien limitées. Enfin, tout le processus goitreux peut se limiter à un ou plusieurs nodules durs et plus ou moins bien délimités au sein d'une glande non augmentée de volume par ailleurs. Ce sont ces goitres et glandes thyroïdes nodulaires qui posent un problème de diagnostic différentiel avec le cancer thyroïdien assez fréquemment associé et qui réclameront souvent l'intervention chirurgicale à des fins diagnostiques. Contrairement à ce qui semble généralement admis, ces formes sont loin d'être rares. Dans notre série personnelle de 47 goitres de Hashimoto de telles formes représentent plus de la moitié des cas.

Ces formes de goitres qui sont d'évolution plus ancienne ou plus rapide s'accompagnent fréquemment de signes de compression francs quoique modérés en général, qu'il s'agisse de dyspnée d'effort, d'orthopnée ou même de dysphagie et les signes de la série hypothyroïdienne y sont eux aussi plus fréquents que dans la forme classique. L'intervention chirurgicale sur ces formes de goitres démontre en général l'existence d'un ou de plusieurs nodules comprimant la trachée ou l'œsophage, ces goitres ayant une tendance reconnue à s'insinuer entre ces deux structures et à enserrer la trachée. CALVET et Coll. (1965) citent le cas d'une femme de 70 ans ayant un goitre de Hashimoto limité à un lobe thyroïdien avec

hyperthyroïdie et paralysie récurrentielle ipsilatérale, et où l'hémi-thyroïdectomie totale fut suivie de bons résultats. L'examen de la pièce opératoire montra qu'il s'agissait d'un goitre avancé dans son évolution avec de nombreuses plages hyalines.

4) Selon le mode évolutif du goitre

Il semble bien qu'un nombre limité de goitres de Hashimoto s'arrêtent dans leur évolution à un moment quelconque de celle-ci, l'extinction du processus auto-immun auto-entretenu permettant au parenchyme noble jusqu'alors épargné de continuer à fonctionner normalement en l'absence de tout traitement supplémentaire (biopsies en série pratiquées par VICKERY et HAMLIN en 1961).

D'autres goitres semblent brûler les étapes de leur évolution aboutissant rapidement à l'étape fibreuse. SENHAUSER et HAZARD furent les premiers à décrire de tels goitres d'évolution récente, augmentant rapidement de volume, entretenant la confusion avec certaines variétés de cancer thyroïdien. COPE et Coll., en 1963, citent le cas d'une femme de 71 ans traitée pour phlébite, pneumonie tuberculeuse et leucémie monocyttaire qui développa un goitre de Hashimoto en l'espace de six semaines. L'examen de la pièce opératoire révéla une glande pâle, dure et fibreuse ne contenant plus que quelques îlots de parenchyme thyroïdien à cellules folliculaires oxyphiles.

5) Selon l'âge d'apparition du goitre

C'est l'occasion de s'étendre un peu sur la forme juvénile de la maladie de Hashimoto encore appelée thyroïdite lymphocytaire chronique de l'enfant ou thyroïdite lymphocytaire juvénile.

● LA THYROÏDITE LYMPHOCYTAIRE JUVÉNILE :

Les publications sur cette thyroïdite sont assez récentes et relativement peu nombreuses. GRIBETZ et Coll., en 1954, présentent 6 cas personnels qu'ils ajoutent aux 11 cas trouvés dans la littérature. DAVIS et HANSKE, en 1955, signalent un cas, LYDSAY, en 1957, un autre, BROWN et McCARTY, en 1959, encore un autre. BERGLUND, BROBERGER et ZETTERSTROM, en 1960, décrivent 5 cas et, la même année, CLAYTON et JOHNSON en présentent 12. SAXENA et CRAWFORD, en 1962, étudient 32 cas dont 23 confirmés histologiquement et se livrent à un essai d'interprétation de la maladie. Enfin, en 1963, FREYCON et Coll. se livrent à une revue critique de cette thyroïdite. CHAPTAL et Coll., en 1965, publient un cas survenant chez le jeune enfant.

Nous avons déjà vu que cette thyroïdite est plutôt fréquente, représentant environ 1/3 des goitres non toxiques de l'enfant, qu'elle survient de préférence entre les âges de 5 et 15 ans, qu'elle prédomine nettement chez les filles, qu'elle apparaît fréquemment à la suite d'une infection des voies respiratoires supérieures, que les manifestations allergiques sont fréquentes dans les antécédents personnels et que manifestations allergiques et maladies de la glande thyroïde sont fréquentes dans les antécédents familiaux.

Elle se présente en général comme un goitre diffus et ferme, lisse, granuleux ou lobulé, indolore, d'apparition insidieuse. Les signes de dysfonctionnement thyroïdien sont discrets, du moins pendant longtemps. Nervosité, irritabilité, tremblements, légère exophtalmie font surtout penser à une hypersécrétion de TSH. De l'acnée et de l'hirsutisme sont signalés chez 3 des 32 malades de SAXENA et CRAWFORD. Ces mêmes auteurs notent une variation de volume cyclique de nombreux goitres au moment de la menstruation, des signes de compression chez 31 % des malades, une pyramide de Lalouette palpable chez 50 % des ganglions lymphatiques régionaux palpables chez 40 %, un goitre nodulaire chez 37 %. Une discordance PBI-BEI supérieure à 2 mcg existe chez 11 des 12 malades de CLAYTON et JOHNSON et chez les malades de SAXENA et CRAWFORD. Elle serait due à la présence de thyroglobuline dans le sérum des malades d'après OWEN et MCCONAHEY. La fixation de l'iode radioactif est le plus souvent normale mais peut être élevée, du moins durant les premières heures, l'injection de TSH ne l'augmentant que de 34,4 % (FREYCON). Captation de l' I_{131} et PBI diminuent sous traitement et la discordance PBI - BEI s'efface. La vitesse de sédimentation est légèrement élevée et il y a perturbation des tests de flocculation (LUXTON et COOKS). Les gammaglobulines sont légèrement augmentées, mais pas toujours (CHAPTAL). Des Ac. antithyroïdiens sériques furent mis en évidence chez les 5 malades de BERGLUND au moyen de la précipitation par diffusion en gel d'amidon (technique d'OUCHTERLONY). Les Ac. antithyroïdiens étaient présents chez 94 % des malades (16 sur les 17 où ces Ac. furent recherchés) de SAXENA et CRAWFORD, au taux de 1/40. Les taux d'Ac. antithyroïdiens sont en général plus faibles que chez l'adulte souffrant de maladie de Hashimoto ($3,60 \pm 0,55$ contre $6,0 \pm 0,79$). LEBCEUF et Coll., en 1961, détectèrent des Ac. antithyroïdiens chez 70 % des malades d'un groupe d'enfants goitreux par l'hémagglutination passive, chez 50 % d'entre eux par la réaction de déviation du complément, mais toujours à des taux inférieurs à 1/25. Le taux des Ac. thyroïdiens diminue après traitement, mais les Ac. ne disparaissent jamais complètement après l'opération.

Un excellent moyen (SAXENA et CRAWFORD) pour arriver au diagnostic de la nature d'un goitre apparaissant chez une fille préadolescente sans signes évidents d'hyper ou d'hypothyroïdie, consiste à administrer 120 mg/m²/jour d'extraits thyroïdiens. Ceci provoque une diminution de volume de tout goitre non toxique autre qu'un goitre de Hashimoto en l'espace de 7 à 10 jours. La triiodothyronine agit même plus rapidement, rétablissant la concordance PBI-BEI en 10 jours. Sinon, une biopsie fera toujours le diagnostic.

Macroscopiquement la glande thyroïde est augmentée de volume dans son ensemble, grisâtre, de surface régulière ou granuleuse, de vascularité diminuée (FREYCON). Microscopiquement l'image se caractérise par la diffusion des lésions, et l'infiltration lympho-plasmocytaire interfolliculaire toujours présente est secondaire aux lésions épithéliales (CHAPTAL). Les lésions épithéliales se résument le plus souvent à de l'hyperplasie (FREYCON, SAXENA et CRAWFORD) : cellules hyperplasiées, non acidophiles, follicules de taille variable, substance colloïde peu abondante.

Le pronostic est assez sévère en l'absence de traitement (FREYCON). L'évolution est lente mais certaine vers l'involution thyroïdienne avec myxœdème. Sur les 32 cas de SAXENA et CRAWFORD suivis de 1 à 10 ans, 17 développèrent de l'hypothyroïdie clinique, 7 des cas de myxœdème apparaissant chez les 8 enfants suivis plus de 10 ans. Trois des cinq malades de BERGLUND développèrent des signes d'hypothyroïdie dissociés, précisément ceux dont la maladie était la plus ancienne.

Le traitement est semblable à celui des autres formes de maladie de Hashimoto. L'extrait thyroïdien (120 mg/m²/jour pour SAXENA et CRAWFORD, 120 à 180 mg/jour pour CLAYTON et JOHNSON) donné indéfiniment ou la thyroxine à doses suppressives de la sécrétion de TSH restent le traitement de choix. Pour CLAYTON et JOHNSON le goitre disparaît ou diminue fortement de volume en 3 à 6 mois, d'autant plus facilement que le traitement aura été plus précoce. SAXENA et CRAWFORD sont plus pessimistes : 4 seulement des 19 goitres disparurent, et le goitre, bien qu'amoindri, persiste le plus souvent. De toutes façons, le but essentiel du traitement est de prévenir et de traiter l'hypothyroïdie. Le traitement diminue le taux des Ac. antithyroïdiens, mais on ne peut affirmer qu'il prévient la progression des lésions, certains malades étant devenus hypothyroïdiens sous traitement adéquat. La prednisone a été utilisée par BERGLUND dans l'un de ses cas, à fortes doses. Le goitre disparut, mais tous les signes réapparurent dès l'interruption du traitement. La radiothérapie a été abandonnée. La chirurgie intervient pour trancher un diagnostic différentiel difficile dans les goitres nodulaires, et en

cas de troubles de compression ou de défaut esthétique importants après échec du traitement médical d'essai.

Si tout le monde s'accorde pour voir dans la thyroïdite lymphocytaire juvénile la manifestation d'une maladie auto-immune, certains comme SAXENA et CRAWFORD veulent lui donner une identité propre face à la maladie de Hashimoto de l'adulte en invoquant certains caractères spéciaux de la forme juvénile. En y regardant de plus près, cependant, on s'aperçoit que tous les critères différentiels invoqués, mise à part la différence d'âge, se retrouvent dans les formes récentes du goitre de Hashimoto de l'adulte. En réalité, les deux thyroïdites sont bien l'expression clinique différente d'un même processus fondamental, opinion à laquelle CHAPTAL se rallie. La différence d'âge du début des deux modalités s'explique facilement si l'on se rallie à la conception d'une anomalie de l'appareil immunitaire génétiquement transmise déterminant l'apparition d'une thyroïdite auto-immune aux expressions cliniques multiples. Ainsi la survenue d'un facteur déclenchant chez l'enfant peut-être alliée à une pénétrance génétique un peu plus forte créent les conditions de l'apparition de la thyroïdite lymphocytaire juvénile, une pénétrance génétique moindre alliée à un facteur déclenchant survenant à l'âge adulte permettent au goitre de Hashimoto de l'adulte de se développer.

6) Selon l'association à d'autres maladies

a) L'association à d'autres maladies de la glande thyroïde.

Une maladie de Basedow est rarement associée à la maladie de Hashimoto, par contre adénomes et cancers thyroïdiens sont assez fréquemment associés aux goitres de Hashimoto nodulaires.

b) Des douleurs polyarticulaires, des troubles vasculaires ou rénaux, une anémie inexploquée sont autant de manifestations qui, concomitantes du goitre de Hashimoto ou dans les antécédents du malade, doivent faire suspecter l'existence d'une PCE, d'un L.E. disséminé, d'une anémie hémolytique ou Biermérianne associées. Cette association rend à son tour le diagnostic positif de maladie de Hashimoto plus probable, plaçant le goitre dans le cadre général d'une maladie de l'appareil immunitaire. L'association à d'autres maladies auto-immunes, le scléroderme, la polymyosite, le syndrome de Sjögren, la néphrose, la cirrhose du foie, la maladie de Paget, diverses maladies endocriniennes (Addison, diabète sucré, hypoparathyroïdie, hypogonadisme), a été signalée. L'association à des maladies allergiques enfin a été remarquée.

Nous reviendrons sur toutes ces associations dans un chapitre qui leur est spécialement consacré.

EXAMENS PARACLINIQUES

I. — Examens de la fonction thyroïdienne

1) Le métabolisme basal (MB)

Le MB peut être normal, augmenté ou diminué, cette dernière éventualité étant la plus fréquente. En effet, une synthèse hormonale constitutionnellement déficiente et le processus auto-immun destructeur et progressif qui caractérisent la maladie auront toujours tendance à prendre ne serait-ce qu'une légère avance sur les effets compensateurs du goitre.

2) Courbe de fixation de l'iode radioactif et épreuves associées

a) CAPTATION DE L'IODE RADIOACTIF (I_{131}) :

On établit un pourcentage de captation thyroïdienne, en mesurant la radioactivité émise au niveau du cou du sujet, 2, 6 et 24 heures après qu'il ait absorbé une dose d'iode radioactif (de 5 à 50 microcuries d' I_{131} habituellement) et en rapportant le chiffre obtenu à la radioactivité résiduelle émise par une dose identique de l'isotope. Dans la maladie de Hashimoto cette captation peut être normale, élevée ou abaissée variant entre 5 et 98 % (McCONAHEY et KEATING, 1951, SKILLERN et Coll., 1956). Toujours abaissée et même nulle en fin d'évolution de la maladie, elle peut être normale ou même élevée dans les formes du sujet jeune, les formes d'évolution récente en général et lors des à-coups évolutifs.

b) FIXATION DE L' I_{131} :

Quelle que soit la valeur de la captation d' I_{131} diminue rapidement après la 24^e heure en raison du transit iodé intrathyroïdien rapide pour compenser une production hormonale inadéquate et de la diminution du pool iodé intrathyroïdien, tous deux liés aux diverses erreurs innées du métabolisme des hormones thyroïdiennes et aux lésions destructrices que la maladie crée dans la glande thyroïde.

c) MESURE DE LA DEMI-VIE DE L' I_{131} INTRATHYROÏDIEN :

Elle est toujours diminuée, fournissant la preuve du transit intrathyroïdien accéléré de l' I_{131} .

d) PBI_{131} :

Mesuré au bout de 36 à 72 heures, il reflète la courbe de fixation de l' I_{131} , ses valeurs témoignant du transit iodé intrathyroïdien rapide

et du passage dans la circulation générale d'iodoprotéines marquées anormales sans activité hormonale. Sa valeur est supérieure à 0,3 % de la dose/litre d'I₁₃₁ administrée.

e) LE TEST AU THIOCYANATE OU AU PERCHLORATE DE POTASSIUM :

Une injection de thiocyanate ou de perchlorate de K 1 à 2 heures après l'ingestion de la dose d'I₁₃₁ en vue de la mesure de la captation de l'I₁₃₁ provoque une décharge rapide d'iode inorganique de la glande thyroïde quand le test est positif. Cette épreuve est positive dans la grande majorité des cas de maladie de Hashimoto, preuve d'une organification défectueuse de l'iode.

f) EPREUVE A LA TSH ET MESURE DU TAUX DE TSH PLASMATIQUE :

Normalement l'injection de TSH stimule la captation de l'I₁₃₁ par la glande thyroïde, provoquant une augmentation importante de la captation d'une deuxième dose d'I₁₃₁ ingérée. Dans la maladie de Hashimoto cette augmentation n'est pas significative qu'elle qu'ait été la valeur de la captation de la dose initiale d'I₁₃₁ (MORGANS et TROTTER, 1957, MURRAY, 1960). Ceci est dû au fait que la glande thyroïde y travaille déjà dans des conditions de stimulation maximale par la TSH. Quand elle est positive, cette épreuve peut servir au diagnostic différentiel entre un goitre plurinodulaire et une forme nodulaire de maladie de Hashimoto.

Des techniques permettant de mesurer le taux de TSH plasmatique ont été développées, mais elles ne sont pas assez sensibles pour détecter le taux d'un sujet normal. Le fait de pouvoir le mesurer signifie par conséquent qu'il est élevé et qu'il y a hyperproduction de TSH. Des taux élevés sont pratiquement toujours obtenus dans la maladie de Hashimoto.

g) EPREUVE A LA THYROXINE OU T₃ OU DE SUPPRESSION DE LA TSH (TEST DE WERNER) :

L'administration de l'une ou l'autre de ces hormones thyroïdiennes pendant une dizaine de jours amène une forte réduction de la captation d'une dose d'I₁₃₁ et du PBI₁₃₁ dans la plupart des cas de maladie de Hashimoto prouvant que la glande thyroïde est restée sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Quand elle est positive, cette épreuve peut servir au diagnostic différentiel entre une forme hyperthyroïdienne de la maladie de Hashimoto et la maladie de Basedow où le test de WERNER est négatif.

h) INHIBITION DE LA CAPTATION DE L'I₁₃₁ PAR L'ADMINISTRATION D'IODE (TEST DE FEINBERG) :

L'ingestion d'iodure de K par un sujet normal provoque une diminution de la captation d'une nouvelle dose d'I₁₃₁ d'environ 54 %.

Dans la maladie de Hashimoto cette réduction est de l'ordre de $84 \% \pm 12,5 \%$, du fait d'une erreur innée du métabolisme de l'iode aggravée par l'ingestion de l'iodure de K (PARIS et Coll.).

i) SCINTILLOGRAPHIE OU CARTOGRAPHIE THYROIDIENNES :

Elle consiste à obtenir la silhouette de la glande thyroïde par transposition graphique de tous les points de la région antérieure du cou scrutés au moyen d'un système de collimation après ingestion d'une dose d' I_{131} en vue de la mesure de sa captation.

Dans la forme diffuse classique du goitre de Hashimoto la scintillographie reproduit une glande uniformément augmentée de volume, la densité de l'image dépendant de l'état fonctionnel de la glande où des plages d'activité variable peuvent coexister en l'absence de toute formation nodulaire. Le principal mérite de la méthode consiste à reproduire fidèlement toutes les formations nodulaires contenues dans une glande thyroïde, ce qui a été prouvé par la comparaison avec les données opératoires et macroscopiques. Dans les formes nodulaires de la maladie elle découvrira souvent des nodules supplémentaires enfouis au sein de la glande et inaccessibles à l'examen clinique le plus minutieux. Dans les formes nodulaires limitées à un lobe, et les formes asymétriques homogènes, elle permettra fréquemment le dépistage d'un ou de plusieurs nodules dans le lobe controlatéral apparemment normal à l'examen clinique. Cette scintillographie détermine enfin l'état fonctionnel des divers nodules démontrés. Un nodule fonctionnel est dit chaud, froid quand il ne capte pas d' I_{131} . Les nodules froids sont plus suspects de dégénérescence maligne mais ne la signent pas. D'autre part, le fait qu'un nodule soit chaud ne permet pas d'exclure un processus cancéreux.

3) Mesures de l'hormonémie thyroïdienne

a) PBI :

Il restera normal ou même élevé pendant assez longtemps et ne s'effondrera qu'en fin d'évolution quand il ne reste plus ou peu de parenchyme glandulaire fonctionnel. Des valeurs de 6 mcg % et plus ne sont pas rares. Malheureusement, il se compose en grande partie d'iode non hormonal provenant du passage dans le sang de précurseurs hormonaux (iodotyrosines et iodothyronines), de thyroglobuline et d'autres iodoprotéines élaborées par la cellule folliculaire ou provenant de la dégradation incomplète de la thyroglobuline, et il ne constitue pas un bon indicateur de l'hormonémie.

b) BEI :

Il mesure l'iode hormonal et sa valeur varie en fonction de l'état hyper, hypo ou euthyroïdien du malade. Cette valeur est le plus

souvent à la limite inférieure de la normale (3 mcg %) se déplaçant vers la zone hypothyroïdienne chez les malades dont le goitre évolue depuis assez longtemps.

c) DISCORDANCE PBI-BEI :

Chez un sujet normal il y a concordance entre leurs valeurs respectives ou du moins l'écart existant entre elles ne dépassera pas 1 mcg %. La discordance entre les deux valeurs est toujours nette dans la maladie de Hashimoto (SKILLERN), dépassant 2 mcg % le plus souvent. McCONAHEY, KEATING, BUTT et OWEN (1961) étudient 101 sujets atteints de maladie de Hashimoto et trouvent une discordance PBI-BEI supérieure à 1 mcg % chez 47 % d'entre eux, une discordance supérieure à 2 mcg % chez 36 %.

d) TEST DE HAMOLSKI :

Ses résultats varient en fonction du statut endocrinien du malade, mais seront le plus souvent à la limite inférieure de la normale.

Ces divers procédés nous renseignent avant tout sur l'état fonctionnel de la glande thyroïde, important à connaître avant d'instituer un traitement. Ils renforcent la suspicion clinique du diagnostic en permettant parfois d'éliminer un goitre plurinodulaire (test de stimulation à la TSH négatif) ou une maladie de Basedow (test de Werner positif, captation d'I₁₃₁ élevée avec BEI ou test de Hamolski dans la zone hypothyroïdienne) du diagnostic différentiel. Certaines combinaisons sont particulièrement suggestives d'une maladie de Hashimoto : une captation d'I₁₃₁ normale ou basse avec un PBI élevé, une captation d'I₁₃₁ et un PBI₁₃₁ élevés avec une discordance PBI-BEI marquée en présence de signes cliniques d'hypothyroïdie. Mais ces procédés ne permettent jamais l'établissement d'un diagnostic positif de maladie de Hashimoto.

II. — Examens radiologiques

Les images cervicales de face et de profil peuvent montrer une déviation trachéale ou sa compression en un point localisé, parfois même le volume et la configuration du goitre dans les cas où la maladie est suffisamment avancée pour le rendre moins transparent aux rayons X. La déglutition barytée combinée aux images cervicales de face et de profil permet en outre de détecter une éventuelle compression œsophagienne. Ce ne sont là pourtant que signes indirects pouvant accompagner des goitres d'étiologie très diverse, y compris le cancer.

L'examen radiologique des articulations permettra parfois de découvrir une PCE associée, celui du crâne et du bassin d'affirmer ou d'infirmer l'existence d'une maladie de Paget concomitante.

III. — Examens sanguins généraux

1) Numération - Formule sanguine

Une anémie modérée, hypochrome, normo ou macrocytaire accompagne les formes hypothyroïdiennes de la maladie. Toute anémie qui n'aura pas fait sa preuve, surtout si elle est importante, doit faire penser à la possibilité d'une anémie hémolytique ou d'une anémie de Biermer associée.

Une leucocytose plus ou moins prononcée n'existe que dans les rares cas de maladie de Hashimoto débutant sous la forme d'une thyroïdite aiguë ou subaiguë. Une formule blanche à prépondérance lymphocytaire sans leucocytose est fréquente par contre.

Une réduction du nombre des plaquettes évoquera la possibilité d'un PBI associé.

2) Urée sanguine

Elle est normale en dehors de lésions rénales avancées pouvant résulter d'un L.E. disséminé associé, par exemple.

3) Glucose sanguin

Il est normal en dehors d'un diabète sucré associé.

4) Vitesse de sédimentation

Elle est fréquemment élevée, aussi bien dans les formes à début infectieux que dans les autres formes de la maladie (McCONAHEY et Coll., 1961).

5) Tests de floculation (or colloïdal, céphaline - cholestérol, thymol et sulfate de zinc)

Ils sont presque toujours positifs (McCONAHEY et Coll., 1961), vue la présence de protéines sériques anormales. Il est sage dans ces cas de procéder à un profil hépatique complet pour affirmer ou infirmer la coexistence signalée d'une cirrhose du foie.

6) Electrophorèse sérique

Elle montre l'augmentation des gamma et les alpha 2 globulines, la diminution des albumines (GREENE, MORGAN et BIRD, 1958).

7) Réaction de Bordet-Wassermann

Elle est parfois positive en présence d'un Nelson négatif, ce qu'on exprime par le terme de faux BW positif.

Nous avons vu qu'un faux BW positif pouvait apparaître des mois ou des années avant le début clinique de l'une quelconque des maladies auto-immunes, dont la maladie de Hashimoto. C'est un véritable indicateur d'une maladie de l'appareil immunitaire.

IV. — Détection des anti-corps antithyroïdiens et autres

1) Auto-anticorps antithyroïdiens

a) ANTICORPS ANTITHYROGLOBULINE :

Les techniques de précipitation interfaciale en gélose (OUDIN) ou en boîte de Pétri (OUCHTERLONY) sont peu sensibles et ne détectent ces Ac. que dans 65 % des cas de maladie de Hashimoto. Une précipitation positive correspondant à des taux d'Ac. élevés, des réactions de précipitation positives ne se voient que dans la maladie de Hashimoto et le myxœdème primaire acquis.

La technique d'hémagglutination passive (BOYDEN) est plus sensible et détecte les Ac. antithyroglobuline dans 75 % des cas de maladie de Hashimoto. Elle les détecte aussi chez 17 % de sujets normaux. Pour avoir une certaine valeur diagnostique, le taux des Ac. mis en évidence par cette technique devra être supérieur à 1/250, des taux de 1/250 à 1/5 000 étant fréquents dans la maladie de Hashimoto où un taux de 1/500 000 et plus est possible.

b) ANTICORPS ANTICELLULAIRES (FACTEUR CYTOTOXIQUE) :

Ils sont mis en évidence par une réaction de déviation du complément (GOUDIE) qui est sensible et positive dans 75 % des cas de maladie de Hashimoto ainsi que chez 13 % de sujets normaux. Là encore, le taux de dilution sérique auquel la réaction reste positive devra dépasser 1/4 à 1/5 pour qu'une telle réaction positive soit significative.

c) RÉACTION ANTIGÈNE CA₂ - ANTICORPS :

Elle a lieu au niveau de la substance colloïde et est mise en évidence par la technique immuno-fluorescente (COOMBS) appliquée à

du tissu thyroïdien fixé. Dans les cas habituels de maladie de Hashimoto ou des Ac. antithyroglobuline sont présents, il faut auparavant précipiter ces derniers sinon la réaction thyroglobuline - Ac. antithyroglobuline masquera la réaction Ag.CA₂ - Ac. au niveau de la substance colloïde. L'intérêt de cette réaction réside dans le fait qu'elle existe dans tous les cas de maladie de Hashimoto, même dans les 3 % de cas où aucun autre Ac. antithyroïdien n'est détecté.

d) Valeur diagnostique des Ac. antithyroïdiens détectés par les trois méthodes courantes de la précipitation, de l'hémagglutination passive et de la réaction de déviation du complément :

La découverte d'Ac. antithyroïdiens par chacune des trois techniques a lieu dans 75 % des cas de maladie de Hashimoto non traités. La détection de ces Ac. par l'une des trois réactions utilisées en parallèle chez le même malade se fait dans 97 % des cas de maladie de Hashimoto. Si les Ac. antithyroïdiens sont mis en évidence par chacune des trois méthodes ou si des taux élevés de ces Ac. sont détectés par l'une d'entre elles chez une femme goitreuse dont l'examen clinique et les autres examens paracliniques conduisent à fortement suspecter un diagnostic de maladie de Hashimoto, le diagnostic positif de cette dernière est pratiquement assuré. S'il s'agit d'un goitre classique non nodulaire, la confirmation histologique n'est pas péremptoire avant l'institution du traitement dans ce cas. Le plus souvent ce cas idéal n'est cependant pas réalisé. Ainsi les Ac. antithyroïdiens ne sont souvent présents qu'à des taux faibles non diagnostiques ne serait-ce que parce que la malade a été aux extraits thyroïdiens pendant un certain temps ou parce que la maladie est d'évolution récente (CHIMENES et KLOTZ, 1961), et l'examen histologique sera seul capable de faire le diagnostic positif.

2) Autres auto-anticorps

Leur recherche peut s'avérer utile ne serait-ce que pour prévoir l'apparition prochaine des signes cliniques d'une autre maladie auto-immune dont les anticorps sont parfois présents bien avant le début clinique de la maladie. Leur découverte permet aussi de faire le diagnostic rétrospectif d'épisodes cliniques obscurs dans le passé de ces malades. Enfin, leur présence étaye le diagnostic de maladie de Hashimoto elle-même, plaçant la maladie thyroïdienne dans le contexte général d'une maladie de l'appareil immunitaire. Les anticorps les plus fréquemment rencontrés dans le sérum de sujets atteints de maladie de Hashimoto sont : le facteur rhumatismal (PCE), le facteur nucléaire dont les cellules de Hargraves sont une preuve indirecte (L.E. disséminé), les anticorps antimuqueuse gastrique (anémie de Biermer).

MALADIES ASSOCIEES

I. — Autres maladies de la glande thyroïde

1) Maladie de Basedow

Nous avons vu que maladie de Basedow et maladie de Hashimoto, étaient parfois de diagnostic différentiel difficile mais qu'elles constituaient deux entités distinctes. Leur association, quoique rare, est possible.

Parmi les cas d'association évoqués dans la littérature, certains (GREENE, 1951, PEARD, 1961, HAYDAR, 1963, MASON et WALSH, 1963) ne sont qu'hypothétiques et peu convaincants (goitre + myxœdème + exophtalmie, cette dernière justifiant à elle seule le diagnostic de maladie de Basedow associée aux yeux des auteurs, malgré l'absence d'autres signes de thyrotoxicité), d'autres, par contre, semblent authentiques (WHITESSELL et BLACK, 1949, WOOLNER et Coll., 1959, DONIACH, 1959, STEIN, 1959, BUCHANAN et Coll., 1961, ZELLMANN et SEDGWICK, 1966). Le cas de ZELLMANN et SEDGWICK est particulièrement intéressant. Il s'agit d'une femme qui à l'âge de 50 ans, se présentait comme un cas de maladie de Hashimoto classique. Elle fut mise aux extraits thyroïdiens. Deux ans plus tard, elle développa des symptômes et des signes de thyrotoxicité accompagnant une augmentation de volume du goitre et l'apparition de signes oculaires. La valeur du PBI était bien au-delà de celle attendue chez une malade prenant 180 mcg d'extraits thyroïdiens par jour. La captation de l'I₁₃₁ était de plus de 50 % ce qui est caractéristique d'une glande autonome à test de Werner négatif. La malade prenant 180 mcg d'extraits thyroïdiens par jour, on ne peut pas justifier l'hypersécrétion de TSH ou la sécrétion de LATS par l'insuffisance fonctionnelle du parenchyme thyroïdien lésé par le processus de Hashimoto. Il est probable que le cours naturel de la maladie de Hashimoto s'est trouvé interrompu par un stress provoquant le démarrage d'une maladie de Basedow dans le parenchyme intact restant. Et de fait cette malade venait de subir un choc émotionnel assez violent (fils interrompant ses études) à la veille du développement des signes de thyrotoxicité.

2) Cancers de la glande thyroïde (Epithéliomas et lymphomes)

a) EPITHÉLIOMAS :

L'association cancer thyroïdien — maladie de Hashimoto a été étudiée par de nombreux auteurs : CRILE et FISCHER, 1953, DAILY, LINDSAY et SKAHEN, 1955, PIERCY, 1956, WOOLNER, MCCONAHEY et BEAHRs,

1957, POLLOCK et SPRONG, 1958, CRILE, 1960, SHANDS, 1960, SCHLICKE, HILL et SCHULTZ, 1962, CHESKY, HELLWIG et WELCH, 1962.

Si des auteurs comme POLLOCK et SPRONG, 1958, sont impressionnés par la fréquence de l'association cancer - maladie de Hashimoto au point de recommander la thyroïdectomie totale bilatérale pour tout goitre de Hashimoto, d'autres comme CRILE et Coll., 1953 et 1958, ne sont pas impressionnés du tout. Ils traitèrent plusieurs centaines de goîtres de Hashimoto aux extraits thyroïdiens durant de longues années sans jamais voir de cancer clinique s'y développer. L'expérience de la grande majorité des auteurs se situe nettement entre ces deux extrêmes.

DAILY et Coll., 1955, dénombrent 37 cancers chez leurs 302 cas de maladie de Hashimoto, alors que par le simple effet du hasard il devrait y en avoir moins de 1 pour 1 000. Leurs études histologiques les conduisent à conclure que le cancer qui se développe dans une glande thyroïde atteinte de maladie de Hashimoto prend son origine dans l'épithélium hyperplasié plutôt que dans un néoplasme bénin préexistant, bien que l'adénome à cellules de Hürthle soit plus fréquent dans ces glandes que dans les glandes normales. Ces cancers associés étant en général papillaires et de moindre malignité, les auteurs y trouvent l'explication de la survie prolongée des cancéreux dont le processus malin s'est greffé sur une glande atteinte de maladie de Hashimoto. SHANDS, 1960, cite 3 cas d'association cancer - maladie de Hashimoto. Revoyant la littérature, ils y trouvent 66 cas d'association publiés jusqu'en 1960. La plupart des cancers associés sont papillaires et assez peu malins. Ils en concluent que la possibilité d'un cancer associé doit être prise en considération à chaque fois qu'on est en présence d'une forme bosselée ou nodulaire de goitre de Hashimoto et que ces formes sont fréquentes. CHESKY et Coll., 1962, trouvent un cancer associé chez 48 de leurs 432 cas de goîtres de Hashimoto sur un ensemble de 8 800 thyroïdectomies, ce qui fait une incidence de 11,1 %.

b) LYMPHOMES :

L'association lymphome - maladie de Hashimoto a également été étudiée par de nombreux auteurs : WEGELIN, 1926, RICE, 1932, DEAN, 1949, DICK et KELLETT, 1951, LINDSAY et DAILY, 1955, KENYON et ACKERMAN, 1955, HARLAND, CURETON et Coll., 1957, WELCH, CHESKY et HELLWIG, 1958 et 1963, WOOLNER et Coll., 1966.

LINDSAY et DAILY, 1955, rendent compte de 8 cas de lymphome thyroïdien dont 7 associés à une maladie de Hashimoto, deux de ces derniers ne survivant que 2 ans. La relation entre les 2 entités leur paraît très évocatrice. Ils concluent que le néoplasme démarre

dans le tissu lymphoïde proliférant de la glande thyroïde, qu'il y ait ou non maladie thyro-épithéliale associée. WELCH et Coll., 1958, commentent 5 cas de lymphome thyroïdien dont 2 greffés sur une glande atteinte de maladie de Hashimoto. Ils concluent eux aussi que le lymphome démarre dans le tissu lymphoïde préexistant résultant d'une inflammation. En 1963, la série personnelle de lymphomes thyroïdiens de ces auteurs se montait à 14 cas dont 50 % étaient associés à une maladie de Hashimoto. Les 7 malades reçurent le même traitement combiné : chirurgie, radiothérapie, extraits thyroïdiens. Trois étaient morts des suites du lymphome, un était sur le point de mourir, un était mort par accident, 2 étaient vivants respectivement 1 et 4 ans après l'opération, apparemment guéris. WOOLNER et Coll., 1966, publient un analyse détaillée portant sur 46 cas de lymphome thyroïdien primaire, dont 10 associés à une maladie de Hashimoto. Quatre parmi ces derniers étaient morts, dont 3 des suites du lymphome, 4 étaient vivants, respectivement 6, 8, 12 et 13 ans après l'opération, apparemment guéris, et 2 avaient été traités trop récemment pour permettre de conclure. Quand on compare ces résultats à ceux obtenus par les mêmes auteurs chez les malades atteints d'un lymphome thyroïdien primaire se développant dans une glande normale, il devient très difficile d'apprécier l'influence éventuelle que la maladie de Hashimoto associée peut avoir sur le pronostic du lymphome.

D'autres essais de corrélation de l'évolution d'un lymphome avec la présence ou l'absence d'une maladie de Hashimoto furent entrepris par RANGSTROM, en 1957, CRILE Jr., en 1963 (30 cas suivis pendant des années à la Cleveland Clinic — Ohio).

c) Statistiques concernant le cancer thyroïdien sous toutes ses formes (épithéliomas et lymphomes) dans son association avec la maladie de Hashimoto.

WELCH et HELLWIG, en 1963, trouvent un cancer coexistant chez 5 de leurs 14 malades atteints de maladie de Hashimoto, une incidence de 33,7 %. Parmi ces cancers figurent 2 lymphomes et 3 cancers à cellules de Hürthle. Leur évolution post-opératoire avait été satisfaisante à longue échéance, la quantité d'extraits thyroïdiens reçue étant légèrement supérieure à celle administrée aux goîtres de Hashimoto opérés sans association cancéreuse (200 à 300 mg par jour contre 100 à 200 mg par jour). Résumant leur expérience de 30 années touchant à 9 000 thyroïdectomies dont 454 cas de maladie de Hashimoto (5 %), ils retrouvent l'association cancer-maladie de Hashimoto chez 53 d'entre eux (11,9 %). Après avoir rappelé que l'incidence générale du cancer thyroïdien est de l'ordre de 16,3 % (chiffre résultant de l'analyse antérieure d'une série de 3 300 thyroï-

dectomies comportant 331 cas de cancers), ils insistent sur le fait qu'ils ont fréquemment vu un cancer clinique se développer dans les goitres de Hashimoto lobulés, irréguliers ou nodulaires alors que ces derniers étaient sous traitement aux extraits thyroïdiens, ce fait ne s'étant produit qu'une fois dans les goitres de Hashimoto classiques ainsi traités.

PRIOR et FAIRCHILD, en 1965, publient 15 cas d'association cancer-maladie de Hashimoto. Parmi les cancers associés, ils retrouvent une grande variété histologique : 7 cancers papillaires ou papillaire et folliculaire associés, 4 cancers anaplastiques (cellules sarcomateuses), 1 réticulosarcome, 1 cancer folliculaire probable, 1 cancer à cellules de Hürthle probable, enfin 1 adénome embryonnaire ou à cellules de Hürthle probable. Deux des cancers papillaires étaient survenus chez des sujets plus âgés qu'à l'ordinaire, l'un se présentant avec des métastases pulmonaires, l'autre avec des métastases cérébrales. Ils concluent qu'aucune cellule ou groupe cellulaire spécifique d'une glande où évolue un processus de thyroïdite de Hashimoto ne peut être incriminé comme point de départ du cancer et que la thyroïdite ne semble avoir aucune influence sur l'évolution du cancer associé, ce dernier suivant le cours déterminé par sa nature. De fait, leurs cas d'association avec des cancers indifférenciés et un réticulo-sarcome moururent en quelques mois.

d) CONCLUSIONS GÉNÉRALES :

— L'association fréquente entre cancer et maladie de Hashimoto a été amplement prouvée. L'incidence de cette association varie entre 11 et 80 % selon les statistiques suscitées, la moyenne s'établissant autour de 15 à 20 %.

— Si un cancer démarrait dans une glande thyroïde normale peut s'accompagner d'Ac. antithyroïdiens sériques, témoins d'une thyroïdite focale souvent présente à la limite entre cancer et parenchyme sain et qui résulte de l'invasion et de la destruction du parenchyme par le cancer, il ne provoque jamais l'apparition des lésions diffuses de la maladie de Hashimoto. Si d'un autre côté, la maladie de Hashimoto favorise bien l'éclosion d'un cancer, cela ne se fait pas aux dépens d'un groupe cellulaire particulier, le lymphome y étant aussi fréquent que l'adénocarcinome, ce dernier ne résultant pas en général de la transformation d'une lésion « précancéreuse » telle qu'un adénome. La théorie de GREENE (1954) reprise par DECOURT et MAUVAIS-JARVIS (1965) selon laquelle l'éclosion d'un cancer dans une glande atteinte de maladie de Hashimoto serait favorisée par la perte d'Ag. spécifique d'organe permettant aux cellules malignes de proliférer sans être contrôlées par des auto-anticorps, mérite d'être signalée.

— Si tous les cancers peuvent se développer dans une glande atteinte de maladie de Hashimoto, depuis les plus différenciés (papillaires et folliculaires, lymphomes à petites cellules) jusqu'aux formes anaplastiques (cancer indifférencié, réticulosarcome), ces derniers évoluent si rapidement que leur nature ne fait en général aucun doute dès les premières manifestations. Les seuls cancers à envisager dans le diagnostic différentiel du goitre nodulaire de Hashimoto sont par conséquent les cancers relativement bien différenciés. C'est cette sélection naturelle qui donne la fausse impression que les cancers associés, vue leur nature en général relativement bénigne, bénéficient d'un meilleur pronostic du fait de leur association à une maladie de Hashimoto, poussant certains spécialistes des questions thyroïdiennes (BEAHR et Coll., PAZLEY et Coll., WOOLNER et Coll.) à recommander une politique d'expectative en présence d'une forme nodulaire du goitre de Hashimoto. La survenue plus fréquente du cancer papillaire par rapport à celle du cancer folliculaire dans une glande atteinte de maladie de Hashimoto correspond à sa survenue également plus fréquente dans une glande thyroïde normale.

— Le cancer, une fois installé, suit son évolution propre, sans que celle-ci soit influencée dans un sens ou dans l'autre par la maladie de Hashimoto associée. Le traitement d'une maladie de Hashimoto associée à un cancer sera par conséquent commandé par la présence de l'élément cancéreux.

— Pour clore ce chapitre, voici la philosophie thérapeutique de la maladie de Hashimoto développée par WELCH et HELLWIG. Elle est trop peu nuancée et de ce fait même un peu dépassée, mais elle a le mérite d'être basée sur la constatation qu'un cancer y est fréquemment associé et qu'il demande à être dépisté et traité avec la plus grande énergie : opérer toute glande thyroïde ferme et irrégulière, appliquer le traitement médical à toute glande ferme et lisse où le diagnostic de maladie de Hashimoto est suspecté cliniquement, à condition que la malade se prête à une surveillance stricte et régulière ; ne jamais considérer l'intervention chirurgicale sur une glande thyroïde atteinte de maladie de Hashimoto comme une faute, le chirurgien s'attaquant à du tissu glandulaire en voie de destruction irrémédiable où la fréquence d'un cancer associé est grande (11 à 12 %) ; si une biopsie apparaît nécessaire, la faire ouverte, de façon à pouvoir la faire suivre du traitement approprié en cas de besoin.

II. — Autres maladies auto-immunes

1) Maladies du collagène

a) POLYARTHRITE CHRONIQUE ÉVOLUTIVE (PCE) :

La possibilité d'une relation entre la PCE et les maladies de la glande thyroïde fut évoquée dès 1904 par MACALISTER. En 1909, JONES parlait de ses relations avec le goitre exophtalmique. Depuis lors, d'autres ont insisté sur les relations entre la PCE et la glande thyroïde : BAUER, 1939, FREYBERG, 1942, SELYE et Coll., 1944, BRINK et PEPLER, 1958. HARRISON et BARNETT essayèrent de provoquer une arthrite expérimentale chez le rat thyroparathyroïdectomisé ; l'arthrite ne pouvait être obtenue qu'au cas où thyroïdectomie et nécrose surrénalienne étaient réunies chez le même animal. LAINE, en 1954, thyroïdectomisa 28 malades atteints de PCE ; les symptômes de PCE restèrent inchangés chez 8, diminuèrent chez 2, augmentèrent chez 18.

KALLIOLA, KALLIOMAKI et RINTALA, en 1957, firent remarquer que la PCE était deux fois plus fréquente chez les goitreux et on se rendit vite compte qu'il s'agissait en fait toujours de goitres de Hashimoto. Dès 1954, SHOLL et BLACK avaient publié un cas d'association PCE - maladie de Hashimoto, et sur les 27 goitres de Hashimoto qui permirent à ROITT, en 1956, de faire sa découverte historique les Ac. antithyroglobuline sériques, trois avaient une PCE. BEARE, en 1958, rend compte de 33 cas de maladie de Hashimoto dont 3 ont une PCE. GADJUSEK, la même année, étudie 6 malades atteints de PCE et découvre des Ac. antithyroïdiens sériques chez 2 d'entre eux, utilisant la réaction de déviation du complément. GADJUSEK d'une part, KUNNEL, SIMON et FUDENBERG d'autre part, toujours en 1958, GIBSON en 1961, constatent que le facteur rhumatismal est fréquemment retrouvé chez des sujets n'ayant aucun signe clinique de PCE mais dont les gammaglobulines sériques sont augmentées. BUCHANAN en 1961, trouve 6 malades atteints de PCE parmi ses 34 goitres de Hashimoto (11,6 %), 3 autres ayant le facteur rhumatismal (6 %). Dans une autre série de 46 malades atteints de PCE, le même auteur découvre des Ac. antithyroïdiens sériques chez 12 d'entre eux (26,8 % contre 10 % d'un groupe de contrôle), dont 2 ont une réaction de précipitation positive et des signes cliniques de myxœdème. ANDERSON et Coll., en 1961, trouvent des Ac. antithyroïdiens sériques chez 24,2 % de leurs 62 malades atteints de PCE (11,5 % des sujets d'un groupe de contrôle). HIJMANS et Coll., en 1961, signalent 7 cas de maladie de Hashimoto parmi leurs 86 cas de PCE, des Ac. antithyroïdiens existant chez 19 % de ces derniers (10 % des sujets d'un groupe de contrôle). Les mêmes auteurs signalent 7 cas de PCE dans une

groupe de 300 goîtres de Hashimoto. BECKER, FERGUSON et MCCONAHEY en 1963 rencontrent 20 cas de PCE parmi 506 malades atteints d'un goitre de Hashimoto (4 %) ainsi que 2 cas de spondylarthrite ankylosante. Ils ne rencontrent qu'un seul cas de PCE parmi les 243 sujets d'un groupe de contrôle souffrant d'une thyroïdite de Quervain (0,4 %, incidence correspondant à celle de la PCE dans la population générale de TECUMSEH — Michigan — U.S.A., durant les années 1959-1960, telle qu'elle fut établie par MIKKELSEN et Coll. en 1961). Ces mêmes auteurs analysent 51 autopsies de malades atteints de PCE et trouvent des lésions histologiques de maladie de Hashimoto chez 9,8 % d'entre eux (0,9 % des autopsies d'un groupe de contrôle). Les thyroïdes lésées n'étant pas augmentées de volume, ils concluent que l'incidence de la maladie de Hashimoto chez les malades atteints de PCE est plus grande qu'il n'y paraît cliniquement. Enfin, en 1964 ils publient une autre série comportant 20 cas d'association PCE - maladie de Hashimoto, des femmes à 92 %, 50 % des malades ayant développé un goitre et des symptômes de PCE en l'espace de trois ans sans qu'il soit très clair qui, du goitre ou des symptômes de PCE, avait précédé l'autre. Aucun malade de la série n'était myxœdémateux lors de la première visite. Leur traitement ultérieur par thyroïdectomie ou par les extraits thyroïdiens n'eut aucun effet sur le cours de la PCE. Les signes cliniques et paracliniques étaient ceux de toute PCE typique, la maladie de Hashimoto associée n'en altérant pas les caractères. Ainsi 24 % des PCE étaient modérément avancées, moyenne générale de toute série de cas de PCE.

BUCHANAN, en 1965, résume les relations connues entre la maladie de Hashimoto et la PCE :

- il y a des points de ressemblance nombreux : prédominance chez la femme de 40 à 60 ans ; hypergammaglobulinémie ; présence fréquente des Ac. caractéristiques de l'une dans le sérum des malades atteints de l'autre en plus des Ac. propres à celle-ci ; infiltration lympho-plasmocytaire diffuse de la glande thyroïde dans l'une, des membranes synoviales seules ou de ces dernières et de la thyroïde dans l'autre ; amélioration apportée par les corticostéroïdes ;
- l'association des deux maladies chez une même personne est bien plus fréquente que ne le permettrait le simple hasard. On estime généralement que la PCE est dix fois plus fréquente chez les sujets atteints de maladie de Hashimoto. Si cette association fréquente ne signifie pas que les auto-Ac. sériques spécifiques identifiés à ce jour dans chacune des deux maladies ont un rôle pathogène, elle a du moins permis de battre en brèche la conception divisant les maladies auto-immunes en maladies par altéra-

tion de l'Ag. dont la maladie de Hashimoto serait le type et maladies par altération de l'appareil immunitaire (perte de l'état de tolérance) dont la PCE serait un des représentants typiques.

b) LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ (L.E. DISSÉMINÉ) :

Bien que la fréquence de l'association L.E. disséminé-maladie de Hashimoto apparaisse augmentée elle aussi, cette association a été nettement moins bien étudiée que la précédente.

WHITE, BASS et WILLIAMS, en 1961, utilisant les techniques immuno-fluorescentes, trouvent le facteur antinucléaire de Hazerick (comportant en réalité plusieurs anticorps antinucléaires dont des Ac. anti-ADN et qui induit la formation des cellules de Hargraves *in vitro*) spécifique du L.E. disséminé chez 5 de leurs 40 malades porteurs d'un goitre de Hashimoto. Parmi ces 5 malades, 1 est atteint de L.E. disséminé, 1 est suspect d'avoir un L.E. disséminé, 1 est atteint de PCE et 2 sont sans autre maladie cliniquement apparente. MAHAUX et Coll., en 1961, font connaître 2 cas d'association L.E. disséminé-maladie de Hashimoto. HIJMAN, DONIACH, ROITT et HOLBOROW, en 1961, étudient 65 cas de L.E. disséminé dont 25 à 30 % ont un taux faible d'Ac. antithyroïdiens sériques, 5 ayant une maladie de Hashimoto. Par contre, la fréquence avec laquelle ces mêmes auteurs découvrent le facteur de Hazerick dans le sérum des sujets d'une autre série de goitres de Hashimoto non compliqués n'est guère supérieure à celle avec laquelle ce facteur est détecté chez les sujets d'un groupe de contrôle. ROITT et DONIACH en 1960, DONIACH et ROITT en 1962, HALL, en 1962 ne trouvent jamais de facteur de Hazerick dans le sérum de sujets atteints d'une maladie de Hashimoto non compliquée, contrairement aux quelques sujets ayant à la fois un goitre de Hashimoto et une PCE, un L.E. disséminé ou une cirrhose du foie. BUCHANAN, en 1961, signale un malade avec L.E. disséminé dans une série de 34 goitres de Hashimoto, ce malade étant d'ailleurs l'un des 6 ayant une PCE associée. BECKER et Coll., en 1963, ne trouvent qu'un malade suspect de L.E. disséminé parmi les 506 goitres de Hashimoto constituant leur série. Enfin, d'autres cas isolés d'association entre les deux maladies ont été décrits de-ci, de-là.

c) SCLÉRODERME :

Son association occasionnelle avec une maladie de Hashimoto a été signalée. Ainsi l'observation d'un malade du Mass. Gen. Hosp. de Boston (cas 43 341) publiée dans le « New England Journal of Medicine » du 22 août 1957, le cas unique mentionné par BECKER et Coll. en 1963, dans leur étude d'une série de 506 goitres de Hashimoto. De rares autres publications isolées de cette association existent.

d) POLYMYOSITE :

Une seule publication à notre connaissance, celle de SHAVILL en 1958, note la coexistence d'un polymyosite et d'une maladie de Hashimoto.

e) SYNDROME DE SJÖGREN (KÉRATOCONJONCTIVITE SÈCHE AVEC XÉROSTOMIE) :

HEATON, en 1959, postule une étiologie commune à ce syndrome et à la maladie de Hashimoto sans toutefois la prouver, faisant ainsi du syndrome de Sjögren une maladie auto-immune. Si ce syndrome existe bien à l'état isolé, la PCE lui est si fréquemment associée que la polyarthrite est considérée par beaucoup comme un élément de la triade définissant la maladie de Sjögren qui prend ainsi sa place parmi les maladies du collagène.

BLOCH, en 1960, entreprend une étude détaillée du syndrome de Sjögren. Il en rassemble 21 cas dont 90 % présentent le facteur rhumatismal, 70 % sont pourvus du facteur de Hazerick, 25 % ont un test de COOMBS direct positif, 14 % montrent des Ac. antithyroglobuline, et 10 % possèdent des cellules de Hargraves. L'auteur note également que les Ac. antithyroïdiens sont fréquents chez les membres de la famille des malades du groupe. BUNION d'une part, ANDERSON, CORAY et Coll. d'autre part, en 1961, démontrent des Ac. antithyroïdiens chez 50 % de leurs malades ayant un syndrome de Sjögren. Enfin, en 1963, BECKER signale 2 cas de syndrome de Sjögren parmi ses 506 goîtres de Hashimoto.

Ce syndrome a certainement des points communs avec la maladie de Hashimoto, ainsi sa prédilection pour le sexe féminin, ses anomalies sérologiques, ses traits histo-pathologiques (CARDELL et GURLING), son association aux autres maladies du collagène. Considérant ces nombreux points communs, il est étonnant de ne pas voir les deux maladies coexister plus fréquemment.

f) SYNDROME DE FIBROSITE SECONDAIRE, APPARENTÉ AUX MALADIES DU COLLAGÈNE :

Il a été bien décrit par BECKER et Coll., en 1963, qui constatent sa présence chez 40 de leurs 506 malades atteints de maladie de Hashimoto (une incidence de 8 %). Il se caractérise par une raideur diffuse des muscles et des articulations des membres à la mobilisation après une période de repos ou d'immobilité, s'accompagnant souvent de douleurs vagues et de douleurs à la palpation. L'activité musculaire, la chaleur, les salicylates font disparaître raideur et douleur alors que le froid et l'humidité les aggravent. Les stigmates cliniques et paracliniques du myxœdème sont absents et le traite-

ment aux extraits thyroïdiens n'entraîne aucune amélioration du syndrome. Les auteurs ne peuvent néanmoins pas établir si ce syndrome est une manifestation d'une maladie du collagène latente, ce qu'ils supposent, ou s'il n'est qu'une manifestation secondaire de la maladie de Hashimoto comme HOUSTON et SHEE, (1963), notamment semblent le penser. Ils ne retrouvent ce syndrome que chez 2 des 243 malades souffrant d'une thyroïdite de de Quervain et qui constituent leur groupe de contrôle (une incidence de 0,8 %, la même que dans la population générale).

Un pourcentage plus important de ces 506 sujets atteints de maladie de Hashimoto, de 10 à 11 %, présente diverses douleurs musculo-squelettiques des membres d'un caractère non diagnostique. Enfin, 60 de ces 506 malades, de 11 à 12 %, ont ce qu'on pourrait appeler un syndrome de fibrosite thoracique : vagues douleurs récurrentes de la cage thoracique et des épaules, assez inhabituelles, voyageant d'un point à un autre, souvent accompagnées de douleurs à la palpation locale soulagées transitoirement par l'exercice musculaire modéré. Les malades souffrant de ce syndrome thoracique viennent consulter à cause de lui, la plupart ignorant même qu'ils sont porteurs d'un goitre. La moitié des malades présentant ce syndrome thoracique n'ont pas de syndrome fibrositaire des membres ou d'autres douleurs musculo-squelettiques non spécifiques associées.

g) En résumé, des manifestations musculo-squelettiques ou une maladie du collagène déclarée accompagnent de nombreux cas de maladie de Hashimoto : 119 sur les 506 goîtres de Hashimoto vus de 1958 à 1960 par FERGUSON et BECKER, analysés en 1964 dans la meilleure étude d'ensemble publiée à ce jour concernant les relations entre la maladie de Hashimoto et les collagénoses, une incidence de 24 %. Le dénominateur commun à toutes ces maladies semble bien être la capacité de développer une réaction auto-immune auto-entretenu qui ne peut s'expliquer que par une anomalie de l'appareil immunitaire des sujets porteurs de ces maladies, et dont le caractère héréditaire et les mécanismes pathogéniques ont été documentés ailleurs dans cet exposé.

2) Les maladies du sang

a) ANÉMIE HÉMOLYTIQUE :

La mise en évidence d'auto-Ac. anti-globules rouges par le test de COOMBS est devenue classique chez les malades atteints d'anémie hémolytique.

L'observation princeps d'un malade ayant un goitre de Hashimoto et une anémie hémolytique associés fut publiée par WASASTJERNA, en

1959, sous le titre « Deux maladies auto-immunes chez un même malade ». De rares publications ayant trait à des cas isolés d'association entre les deux maladies ont paru depuis.

b) PURPURA THROMBOPÉNIQUE IDIOPATHIQUE (P.T.I.) :

Les auto-anticorps antiplaquettaires sériques des malades atteints de PTI sont facilement mis en évidence par l'épreuve de consommation de l'antiglobuline par les plaquettes, mise au point par MOULNIER à Bordeaux, STEFFEN à Vienne.

Des cas isolés d'association entre le PTI d'une part, la maladie de Hashimoto et les maladies du collagène d'autre part ont été publiés. DAMESHEK cité par DEBRAY rassemble 78 cas de PTI splénectomisés dont 14 ont un L.E. disséminé associé. MORETTI et Coll., en 1964, présentent un malade ayant un PTI, un L.E. disséminé et une maladie de Hashimoto associés, et concluent à l'identité du mécanisme immunologique à l'origine des trois maladies. Le malade, devenu étranger à lui-même pour une raison inconnue, élabore des Ac. contre ses propres tissus, en l'occurrence plaquettes, glande thyroïde, constituants nucléaires, les manifestations pathologiques naissant du conflit Ag.-Ac. Ils avancent l'hypothèse que le facteur étiologique inconnu pourrait être la tuberculose, se basant sur le fait qu'un terrain tuberculeux majeur (atteintes ganglionnaires prolongées et multiples durant l'enfance) existait chez leur malade. On en reviendrait ainsi, par le biais des Ac., à l'ancienne théorie de BESNIER, faisant du L.E. disséminé une infection liée au bacille de Koch.

c) ANÉMIE DE BIERMER :

La fréquence d'un processus d'auto-immunisation au cours de la maladie de Biermer fut démontrée par TAYLOR en 1959 et SCHWARTZ en 1960. 40 % des adultes Biermériens ont un Ac. sérique actif contre le facteur intrinsèque de Castle et 86 % ont un autre Ac. sérique réagissant spécifiquement avec le cytoplasme des cellules de la paroi gastrique.

Les travaux de MARKSON et MOORE en 1962, DONIACH et Coll., en 1963, furent les premiers à établir une relation entre la maladie de Biermer et la maladie de Hashimoto. DONIACH et ROITT, en 1963, constatent que l'apparition d'une maladie de Biermer est 5 à 8 fois plus fréquente chez les sujets souffrant d'un myxoedème primaire acquis ou d'une maladie de Hashimoto que chez ceux souffrant d'une maladie de Basedow par exemple. Ceci leur semble bien montrer que certains sujets ont une même prédisposition à la formation d'auto-Ac. de nature différente. La transmission génétique de cette prédisposition est étayée par le fait suivant : les auteurs

détection des Ac. gastriques dans le sérum des mères d'enfants atteints de thyroïdite lymphocytaire juvénile, la fréquence de la présence de ces Ac. y étant augmentée de façon significative même si elle n'atteint pas celle avec laquelle des Ac. antithyroïdiens sont retrouvés chez ces mêmes sujets maternels. MARKSON et MOORE, en 1965, établissent que 12,2 % de leurs goîtres de Hashimoto ont des auto-Ac. sériques actifs contre les cellules pariétales de l'estomac, contre 4,9 % des sujets d'un groupe de contrôle. DECOURT et MAUVAIS-JARVIS, en 1965, revoient les faits concernant l'association entre les deux maladies : 47 % des Biermériens ont des Ac. antithyroïdiens anticellulaires dans leur sérum sans présenter de signes cliniques de thyroïdite ; inversement, 1/3 des goîtres de Hashimoto ont des Ac. actifs contre les cellules pariétales de l'estomac dans leur sérum ; les lésions gastriques de la maladie de Biermer présentent des analogies histologiques et évolutives avec celles de la thyroïdite chronique.

MASI et Coll., en 1965, nient l'association fréquente entre la maladie de Biermer et d'autres maladies « dites auto-immunes » d'une part, et la maladie de Hashimoto d'autre part. Ils se basent pour ce faire sur les données cliniques et pathologiques de 74 sujets dont l'autopsie leur permet de découvrir l'existence d'une maladie de Hashimoto. Aucun des signes cliniques des maladies « dites auto-immunes » recherchés rétrospectivement et aucune de leurs lésions pathologiques caractéristiques ne sont retrouvés chez ces sujets. Ils insistent particulièrement sur l'absence d'atrophie gastrique pour nier toute association avec la maladie de Biermer. Ces arguments n'emportent pourtant pas la conviction pour les raisons exposées dans leur réponse à l'article du Dr MASI par IRVINE et DAVIS d'une part, MARKSON et MOORE d'autre part, et dont les principales sont : le diagnostic post-mortem d'atrophie gastrique n'est pas satisfaisant à moins de fixer la muqueuse gastrique immédiatement après la mort du sujet et, les symptômes de cette atrophie gastrique étant souvent minimes et peu spécifiques, le meilleur moyen d'établir son diagnostic consiste à pratiquer une biopsie perorale du vivant du malade et de constater l'achlorhydrie de jeûne ainsi qu'après épreuve à l'histamine ; les Ac. gastriques contre les cellules pariétales propres à la maladie de Biermer et à certaines anémies ferriprives ont été démontrés de manière indubitable et fréquente par une réaction de déviation du complément chez les sujets souffrant d'une maladie de la glande thyroïde, surtout les jeunes et les goîtres de Hashimoto ; des relations cliniques évidentes ont été établies entre le myxœdème primaire acquis et la maladie de Biermer ; un grand nombre des malades autopsiés par MASI ont dû présenter des

formes infracliniques de la thyroïdite auto-immune durant leur vie, et MASI lui-même reconnaît qu'il est possible que l'association entre la maladie de Hashimoto et les autres maladies auto-immunes ne se fasse ou du moins ne se manifeste que dans les cas sévères.

3) Maladies des autres glandes endocrines

a) INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE PRIMAIRE IDIOPATHIQUE ET MALADIE D'ADDISON :

L'association avec la maladie de Hashimoto prônée par de nombreux auteurs tels MAHAUX et PIRART en France, fut établie au long des étapes franchies par les chercheurs pour aboutir à la confirmation de la nature auto-immune de l'insuffisance surrénalienne primaire idiopathique. Cette nature auto-immune fut établie par la découverte d'auto-Ac. antisurrénaux sériques spécifiques par ANDERSON en 1957 et confirmée par l'obtention d'une adrénalite auto-immune expérimentale chez le lapin et le cobaye par COLOVER et Coll. en 1958, MILCON et Coll. en 1959, STEINER et Coll. en 1960, WITEBSKI et GRAN en 1960, 1961 et 1962.

L'individualité du syndrome de Schmidt (insuffisance surrénalienne primaire idiopathique + thyroïdite lymphocytaire sans déficit hormonal) date de 1926. L'association entre le myxœdème primaire acquis et l'insuffisance surrénalienne primaire idiopathique fut signalée dès 1930, par WELLS. BLOODWORTH, KIRKENDALL et CARR, en 1954 établissaient la grande fréquence d'une thyroïdite chez les malades souffrant d'une insuffisance surrénalienne primaire idiopathique ou plus rarement d'un Addison et attiraient l'attention sur les signes cliniques de la série hypothyroïdienne manifestes chez certains de ces malades. ANDERSON, en 1957, décrit la première association insuffisance surrénalienne-maladie de Hashimoto chez l'un des deux malades dans le sérum desquels il mit le premier des Ac. anti-surrénaux en évidence. Ce malade montrait des Ac. antithyroïdiens anticellulaires sériques. MEAD en 1962 obtient une réaction de déviation de complément positive à la fois pour les Ac. antithyroïdiens et pour les Ac. antiadrénaux chez une fille de 13 ans présentant des lésions histologiques des deux maladies. La nature différente des deux Ac. anticellulaires fut établie par l'adsorption sérique. BLIZZARD, en 1962-1963, utilisant les techniques immunofluorescentes appliquées à des sections de glande surrénale et de glande thyroïde non fixées de 53 malades présentant de l'insuffisance surrénale, détecte des Ac. antiadrénaux chez 16 d'entre eux (53 %), des Ac. antiadrénaux et des Ac. antithyroïdiens chez 7 d'entre eux. GASTI-

NEAU et ARNOLD en 1963 insistent sur la fréquence des lésions de thyroïdite lymphocytaire chez les malades atteints d'insuffisance surrénalienne chronique, surtout primaire.

b) HYPOGONADISME CONGÉNITAL (LA DYSGÉNÉSIE GONADIQUE DES ANCIENS) :

La nature auto-immune de cette insuffisance testiculaire ou ovarienne primaire idiopathique n'a pu encore être établie, bien qu'elle soit fortement suspectée.

SPARKES et MOTULSKY en 1963, WILLIAMS et Coll. en 1964, signalent l'association hypogonadisme - maladie de Hashimoto, et trouvent des Ac. antithyroïdiens sériques chez un certain nombre d'hypogonadiques sans manifestations cliniques de maladie de Hashimoto.

c) DIABÈTE SUCRÉ :

Des arguments en faveur de la nature auto-immune du diabète existent, mais la théorie n'y repose pas encore sur des bases assez fermes.

PETIT et Coll. en 1961, LANDING et Coll. en 1963 découvrent des Ac. antithyroïdiens chez 22 % de leurs malades atteints de diabète juvénile.

d) MALADIES POLYENDOCRINIENNES :

L'association entre l'insuffisance surrénale, l'hypoparathyroïdie et les maladies du pancréas ainsi que la triade insuffisance surrénale-hypoparathyroïdie-moniliase superficielle sont bien connues. CARTER, en 1959, étudie l'association entre insuffisance surrénale, le myxœdème primaire acquis et l'hypoparathyroïdie. BEAVEN et Coll., en 1959, commentent 63 cas d'association entre insuffisance surrénale et diabète sucré, dont 6 avaient une maladie de la glande thyroïde en plus. CRISPELL et CHRISTY, en 1962, publient deux cas bien documentés où le diabète sucré était associé à l'insuffisance primaire des glandes thyroïdes, surrénales et ovariennes.

La survenue simultanée chez un même individu de plusieurs de ces maladies, telles l'insuffisance surrénale, le diabète sucré et une maladie de la glande thyroïde par exemple (CRISPELL et PARSON en 1952, BEAVEN et Coll. en 1959, CHRISTY et Coll. en 1962), ainsi que leur tendance familiale illustrée, par exemple, par la survenue isolée d'une insuffisance surrénale et d'une hypoparathyroïdie chez deux frères, sont autant de preuves que certains sujets sont hypersensibles à de nombreux Ag., en d'autres termes que leur équilibre immunitaire est rompu avec perte de l'état de tolérance.

4) Maladies dont l'association à la maladie de Hashimoto a été signalée, mais dont la nature auto-immune est contestée

a) CIRRHOSE DU FOIE ET HÉPATITE ÉPIDÉMIQUE.

BASTENIE en 1954 fut le premier à noter l'association entre cirrhose du foie et maladie de Hashimoto. Les travaux de LUXTON et COOKE en 1956, de DONIACH en 1959 confirment l'existence de cette association et reconnaissent l'association maladie de Hashimoto-hépatite épidémique.

MC CONAHEY et CALLAGHAN en 1960, mais surtout BUCHANAN, CROOKS et Coll. essaient d'élucider la signification de l'association maladie de Hashimoto-cirrhose du foie. Ces derniers trouvent des Ac. anti-thyroïdiens sériques chez 25 % des malades de leur petit groupe de cirrhotiques. Mais alors que ces Ac. sont plus fréquents chez les femmes cirrhotiques (chez 5 sur 13) que chez les femmes non cirrhotiques (chez 27 sur 243), ils ne le sont guère chez les hommes atteints de cirrhose du foie. Certains ont voulu voir là un argument en faveur de la transmission génétique de la maladie de Hashimoto par caractère dominant lié au sexe. Nous avons vu par ailleurs que la transmission génétique de la maladie de Hashimoto se fait probablement par caractère dominant lié aux autosomes à l'appui d'autres arguments bien plus convaincants.

b) NÉPHROSE.

LUXTON, en 1957 et DONIACH en 1959 découvrent l'association néphrose-maladie de Hashimoto.

c) MALADIE DE PAGET.

Là encore, c'est LUXTON en 1957 qui reconnaît son association possible à la maladie de Hashimoto.

En fin de compte, la preuve de l'association fréquente de la maladie de Hashimoto aux diverses autres maladies auto-immunes apparaît suffisamment solide malgré les quelques publications discordantes (CHIMENÈS et KLOTZ en 1961, MASI en 1965), pour étayer la conception uniciste des maladies auto-immunes.

III. — Maladies diverses

1) Maladies de la sensibilisation ou allergiques (Belyavin)

2) Dysfonctionnement ovarien

Nous avons vu qu'une hyperœstrogénie résiduelle accompagnait souvent la thyroïdite lymphocytaire atrophique latente des femmes

ménopausées ou aux alentours de la ménopause. Il s'explique par l'hypersécrétion antéhypophysaire de gonado-stimulines accompagnant l'hypersécrétion antéhypophysaire de TSH secondaire à l'insuffisance thyroïdienne latente de ces malades. Un dysfonctionnement ovarien semblable expliquerait la plus grande fréquence du cancer du sein chez les malades ayant un goitre de Hashimoto (BOGARDUS et FINLEY, 1965).

3) Avitaminoses (Lederer)

DIAGNOSTIC

Si aucun examen paraclinique n'est décisif pour le diagnostic de la maladie de Hashimoto (McCONAHEY et Coll., 1961), une combinaison judicieuse de plusieurs d'entre eux peut suffire à établir le diagnostic positif de la maladie dans certains cas de goitres classiques diffus et symétriques non traités survenant chez la femme de la cinquantaine euthyroïdienne ou légèrement hypothyroïdienne. L'examen histologique reste indispensable dans tous les autres cas, y compris la plupart des goitres classiques. Et même dans le rare cas idéal suscité il est préférable d'avoir la confirmation histologique du diagnostic avant d'instituer le traitement de longue durée, souvent à vie, qui en découle, d'autant plus qu'à l'heure actuelle nous disposons d'un moyen simple, efficace, sûr et peu onéreux pour y parvenir, la biopsie à l'aiguille ou drill-biopsie.

Technique de la drill-biopsie : On se sert de l'aiguille de SILVERMAN ou de l'une de ses modifications (FRANKLIN par exemple). On enfonce l'aiguille dans le goitre immédiatement à droite de la trachée, sous anesthésie locale. Une petite incision cutanée d'1 mm de long pratiquée au préalable au moyen d'un bistouri ophtalmique facilitera la pénétration progressive et sans à-coups de l'aiguille. L'aiguille arrivée au niveau de profondeur voulue, on la bloque, et la fait tourner en vrille en la retirant lentement. La portion de tissu ramenée est étroite mais longue et bien suffisante pour faire un diagnostic microscopique correct.

De nombreux auteurs ont loué les mérites de la drill-biopsie : HAMLIN et VICKERY en 1956, RUDOWSKI en 1958, McCONAHEY, WOOLNER et Coll. en 1959, EINHORN et FRANZEN en 1962, BELL en 1962, BEAHRs et Coll. en 1962. D'autres l'ont décriée : WELCH et HELLWIG en 1963, BOEHME et Coll. en 1963 et 1964.

Voyons les raisons pour lesquelles certains sont satisfaits de la biopsie à l'aiguille. RUDOWSKI, en 1958, va jusqu'à lui attribuer 80 % d'acuité diagnostique dans la détection des tumeurs de la glande thyroïde, ce qui est en contradiction avec les constatations

de pratiquement tous les autres auteurs. BELL, en 1962, insiste sur le fait que la technique remplace avantageusement la chirurgie dans le goitre classique, forme à laquelle le cancer se trouve rarement associé, et qu'elle permet de suivre l'évolution des lésions histologiques sous traitement par des examens répétés aussi souvent qu'on le désire. BEAHR et Coll., en 1962, l'utilisent pendant 4 à 5 années consécutives pour établir le diagnostic de chaque goitre avant l'institution d'un traitement. Sur 124 goitres ou glandes thyroïdes caoutchouteux quelquefois asymétriques mais jamais nodulaires suspectés d'être le siège d'une maladie de Hashimoto par les examens clinique et paraclinique, la drill-biopsie confirma le diagnostic de thyroïdite chez 80, dont 3 thyroïdites de de Quervain. Les 77 cas de thyroïdite de Hashimoto reçurent environ 100 mg d'extraits thyroïdiens par jour et furent observés à intervalles réguliers de 3 mois. La disparition ou une forte diminution de volume du goitre fut notée dans tous les cas. Un seul des 77 malades dut être opéré au bout de 10 mois, un nodule persistant dans l'un des lobes. L'examen histologique de la pièce opératoire révéla un adénome fœtal au sein de lésions typiques de maladie de Hashimoto. Sept des 124 drill-biopsies ne furent pas satisfaisantes, l'opération de 5 d'entre ces 7 malades montrant 3 maladies de Hashimoto, un adénome et une hypertrophie parenchymateuse simple. La biopsie à l'aiguille passa à côté de deux adénomes, d'un cancer papillaire occulte et d'une maladie de Hashimoto associée à un adénome macrofolliculaire seul mis en évidence par la biopsie, ces lésions n'étant découvertes qu'à l'intervention chirurgicale. Cette drill-biopsie fut bien tolérée et ne donna lieu qu'à quelques ecchymoses et à un hématome se résorbant spontanément. Les auteurs saluent la grande acuité diagnostique de la méthode comparée à une acuité diagnostique de 62 % seulement des examens clinique et paracliniques réunis. Ils concluent que tout goitre de Hashimoto non nodulaire devrait bénéficier de cette technique permettant l'institution d'un traitement médical après établissement du diagnostic. Les complications de la maladie nécessitant une intervention chirurgicale leur paraissent en effet assez rares, que ce soit l'acquisition d'un volume suffisant pour donner des signes de compression ou créer un problème esthétique, ou encore l'association d'un cancer thyroïdien qui, presque toujours papillaire, restera de toutes façons opérable pendant bien longtemps. Ils retrouvèrent 18 cas de cancers parmi 605 goitres de Hashimoto, tous papillaires, 11 des 18 étant occultes (une incidence de 3 %). Ils recommandent néanmoins l'opération au bout de 3 à 6 mois au cas où le goitre n'aurait pas disparu ou du moins fortement diminué de volume.

Voyons à présent les raisons pour lesquelles d'autres ne sont pas satisfaits de la biopsie à l'aiguille. WELCH et HELLWIG, en 1963,

l'utilisèrent chez 55 malades destinés à être opérés, quel que soit leur diagnostic préopératoire, maladie de Basedow exceptée. Quatorze cas de maladie de Hashimoto furent diagnostiqués aussi bien à la drill-biopsie qu'à l'examen de la pièce opératoire (une incidence de 25,4 %). Un cancer associé fut démontré à l'examen de la pièce opératoire de 5 des 14 goitres de Hashimoto (une incidence de 35,7 %), 2 lymphomes et 3 cancers à cellules de Hürthle. La drill-biopsie n'en révéla qu'un, un cas de lymphome étendu à presque toute la glande, les autres étant situés à plusieurs centimètres du point de biopsie ou dans le lobe controlatéral. En tout l'examen de la pièce opératoire révéla un cancer dans 17 des 55 goitres examinés (une incidence de 30,9 %). Parmi les goitres opérés, la plupart, incluant tous les cas de cancers sauf 3, furent mis à 100-200 mg d'extraits thyroïdiens par jour. Quatre goitres de Hashimoto sans cancer associé n'en reçurent pas, mais restèrent euthyroïdiens et ne développèrent aucune récurrence. Les 5 cas de maladie de Hashimoto avec cancer associé reçurent 200-400 mg d'extraits thyroïdiens par jour. Aucune complication post-opératoire ou lointaine ne survint et les malades où un cancer fut découvert semblent guéris. BOEHME et Coll., en 1964, utilisent la biopsie à l'aiguille sur 263 pièces opératoires, assurant ainsi les conditions optimales pour l'obtention de tissu thyroïdien, et n'arrivent à faire que 52 % de diagnostics exacts. La méthode leur paraît peu exacte, induisant facilement en erreur en l'absence de données cliniques, la grande variété des structures tissulaires dans n'importe quelle glande thyroïde limitant l'utilité d'une drill-biopsie unique. Ils concèdent cependant que la méthode est sans danger et conserve une certaine valeur dans les goitres classiques de Hashimoto où ses indications devraient néanmoins diminuer à l'avenir, la palpation soigneuse de la glande, la scintillographie thyroïdienne, le test à la TSH et le test thérapeutique à l'extrait thyroïdien étant suffisants à l'établissement du diagnostic.

En fait, tout le monde se retrouve d'accord pour dire que la méthode est sans danger, et qu'elle donne de bons résultats dans les goitres de Hashimoto classiques où, bien exécutée, elle est aussi adéquate et bien moins traumatisante pour le malade que la biopsie ouverte ou chirurgicale. Elle est par contre tout à fait inutile dans les formes de la maladie où des formations nodulaires sont présentes, celles-ci pouvant être autant de lésions associées tels un adénome ou un cancer, surtout papillaire chez les jeunes, folliculaire chez les sujets plus âgés.

Comment procéder pour faire le diagnostic des formes nodulaires si fréquentes de la maladie de Hashimoto et des cancers qui leur sont plus fréquemment associés ? La scintillographie thyroïdienne

établissant que le ou les nodules sont chauds diminue mais n'élimine pas le risque d'un cancer associé. Faut-il, à ce moment-là, opérer tous les goitres ou glandes thyroïdes nodulaires ? Certes non, du moins dans un premier temps, surtout chez les malades d'un certain âge où les nodules d'involution ou de régénération sont particulièrement fréquents ou sein d'une glande thyroïde sénesciente ou d'un goitre plurinodulaire. On appliquera le traitement-diagnostic aux extraits thyroïdiens pour commencer. Si le goitre et/ou les nodules fondent en quelques semaines ou mois, le problème de diagnostic différentiel est éliminé. Nous avons vu ailleurs qu'il apparaît raisonnable d'accorder aux nodules un délai de 3 mois pour disparaître, délai au bout duquel l'intervention chirurgicale sur tout nodule persistant ne devrait plus être différée en raison des caractères particuliers au cancer papillaire, cancer le plus fréquemment associé à la maladie de Hashimoto. On n'attendra évidemment pas 3 mois pour opérer si le goitre et/ou les nodules restent inchangés au bout de 4 à 6 semaines alors même que les symptômes répondent au traitement ou à plus forte raison s'ils augmentent après institution du traitement - diagnostic.

L'intervention chirurgicale devra comporter l'exérèse de tout le tissu nodulaire avec une zone périphérique de parenchyme thyroïdien normal ou du moins homogène. Il faut éviter de couper à travers un nodule ou de tenter son énucléation. L'examen pathologique extemporané des nodules de la pièce opératoire et de tout ganglion lymphatique régional suspect doit être pratiqué à chaque fois que cela est possible. Cet examen permet de trancher dans la majorité des cas. S'il conclut à la bénignité des lésions thyroïdiennes associées et que l'examen ultérieur des coupes permanentes révèle la présence d'un foyer microscopique de cancer papillaire occulte au milieu des lésions caractéristiques de la maladie de Hashimoto, cette découverte ne doit entraîner aucune mesure immédiate mais il faudra doubler la dose quotidienne d'extraits thyroïdiens administrée dès la période de convalescence post-opératoire terminée et instituer une surveillance stricte et régulière du malade.

TRAITEMENT

I. — Traitement médical

Quand les diagnostics positif et différentiel ont pu être établis sans intervention chirurgicale le traitement de la maladie de Hashimoto est médical, et ceci même dans les rares goitres atteignant un

volume suffisant pour poser un problème esthétique ou donner des signes de compression majeurs et qui ne devront bénéficier de la chirurgie que si le traitement médical s'avère inefficace. Il servira de plus à établir le diagnostic différentiel dans un certain nombre de formes nodulaires de la maladie, réduisant là encore le rôle de la chirurgie à l'intervention sur les formes ne répondant pas à son action dans un laps de temps déterminé.

1) **Forme classique**

a) EXTRAITS THYROÏDIENS, THYROXINE, T_3 .

Ces trois médications et surtout les deux premières constituent la base de tout le traitement qui souvent se résume à elles seules. Elles doivent être administrées à doses régulières, quotidiennes et suffisantes pour supprimer la sécrétion de TSH dans les formes récentes de la maladie ou pour suppléer à la production hormonale déficiente dans les formes plus tardives. Les malades y seront maintenus pendant un temps prolongé, parfois toute leur vie, une surveillance régulière permettant les ajustements de doses éventuellement requis. Les doses habituelles sont de 100 à 200 mg d'extraits thyroïdiens par jour ou de 0,2 à 0,4 mg de thyroxine par jour. Les symptômes sont les premiers à s'amender parfois dès la première ou la deuxième semaine de traitement, puis le goitre et les nodules diminuent de volume ou même disparaissent en quelques semaines à quelques mois. Les taux des auto-anticorps antithyroïdiens sériques diminuent au bout d'un laps de temps variable, mais les Ac. ne disparaissent jamais complètement. Parfois ces Ac. n'apparaissent qu'une fois le traitement institué (DONIACH et ROITT, 1962).

STATLAND et Coll. en 1951, MORTENSEN et Coll. en 1955, SKILLERN et Coll. en 1956, McCONAHEY et Coll. et WOOLNER et Coll. en 1959 ont tous constaté la diminution de volume des goîtres de Hashimoto et même leur disparition sous les effets du traitement aux extraits thyroïdiens. BELL, en 1962, donne 120 à 240 mg d'extraits thyroïdiens par jour ou 0,3 à 0,5 mg de thyroxine par jour pour le restant de la vie du malade. Il remarque que la diminution de volume du goitre a le plus de chances de se faire durant les premiers 6 mois, cette diminution de volume pouvant néanmoins s'étendre sur 2 à 3 ans. HOUSTON et SHEE (1963) commencent par donner des doses faibles de thyroxine, 0,05 à 0,1 mg/jour, qu'ils augmentent après quelques semaines s'il n'y a pas de réponse. Des doses supérieures à 0,2 mg/jour seraient rarement nécessaires selon ces auteurs sauf dans les formes très actives de la maladie (fièvre, glande thyroïde douloureuse, taux d'Ac. élevés) ou en cas de myxœdème franc associé,

des doses de 0,3 à 0,4 mg/jour pouvant alors être requises, doses à atteindre rapidement mais néanmoins graduellement. Ils expliquent l'amélioration précoce des symptômes (disparition de la dépression mentale et des douleurs musculaires et installation d'un sens de bien-être général en l'espace d'une à deux semaines) par une réduction immédiate du processus auto-immun, le nombre des réactions Ag-Ac. étant diminué par la moindre production de thyroglobuline secondaire à la baisse ou suppression de la sécrétion de TSH, conséquence directe du traitement. La réduction du nombre des réactions Ag-Ac. n'empêche pas les Ac. de continuer de circuler (OWEN et SMART), mais le stimulus à la fabrication de ces Ac. étant réduit, le taux sérique de ces derniers finira par baisser au bout de quelques mois. Le processus auto-immun pourrait même s'éteindre à la longue comme l'absence de rechute après arrêt du traitement en témoigne dans de rares cas qui seront à surveiller de très près pour éviter qu'une rechute infraclinique ne les fasse lentement glisser dans un état d'hypothyroïdie sans qu'on s'en aperçoive.

b) CORTICOSTÉROÏDES ET PLUS PARTICULIÈREMENT L'HYDROCORTISONE.

Leur inhibition du processus auto-immun s'ajoute à leur action anti-inflammatoire pour provoquer une disparition rapide des symptômes suivie d'une rétrocession goitreuse bien plus rapide et constante que celle due aux extraits thyroïdiens, la diminution des Ac. sériques étant plus lente à se manifester. Mais tous les symptômes et signes de la maladie réapparaissent, parfois même sous une forme exacerbée, dès l'arrêt d'un traitement par les seuls corticostéroïdes. L'emploi de l'hydrocortisone se justifie dans les formes récentes symptomatiques et surtout dans les formes très actives et rapidement progressives de la maladie, ne serait-ce que pour redonner au plus vite le sens du bien-être au malade (HOUSTON et SHEE, 1963). Pour CHIMENES et KLOTZ (1961) on devrait toujours utiliser des corticostéroïdes (20 à 30 mg de delta-cortisone/jour), dans les formes récentes où la guérison serait possible si le processus déterminant est bloqué avec suffisamment de célérité, le parenchyme thyroïdien y étant encore capable d'élaborer une hormone active. Quoi qu'il en soit les corticostéroïdes ne devraient jamais s'employer seuls mais toujours de pair avec les extraits thyroïdiens dont les effets plus lents et moins spectaculaires mais tout aussi bénéfiques prendront la relève de ceux de la corticothérapie lors de l'interruption de cette dernière, évitant ainsi rechutes et exacerbations de la maladie.

Voyons brièvement quelle est l'expérience acquise par différents chercheurs dans le domaine de l'utilisation des corticostéroïdes dans

les maladies auto-immunes et plus particulièrement dans la maladie de Hashimoto. HENCH et Coll. les utilisent dans les maladies où un processus auto-immun se manifeste, dès 1949. HOWELL et RAGEN étudient leurs effets dans ces mêmes maladies en 1956. L'action lytique de l'ACTH et du cortisol sur le tissu lymphoïde fut démontrée par DOUGHERTY et WHITE en 1943, McMASTER et FRANZE en 1961, et la diminution de l'étendue de l'infiltrat lymphocytaire de la glande thyroïde sous l'effet d'un traitement à l'ACTH fut constatée chez 3 goîtres de Hashimoto par WERNER, HAMILTON et FRANZE, en 1951. L'induction certaine d'une diminution du volume des goîtres de Hashimoto fut démontrée par WERNER et Coll., en 1951, et MURRAY, en 1958, ce dernier montrant également un retour à la normale de la VS et des tests de flocculation chez 3 goîtres de Hashimoto traités à l'hydrocortisone durant 3 à 9 semaines. BERGLUND, BROBERGER et ZETTERSTROM, en 1960, traitent 12 jeunes malades atteints d'un goitre de Hashimoto avec 15 mg d'hydrocortisone par jour pendant 21 jours, 5 mg par jour pendant 2 mois et obtiennent un retour à l'état euthyroïdien avec effacement de la discordance PBI - BEI ainsi qu'une diminution des taux d'auto-Ac. antithyroïdiens sériques, ces derniers passant de 1/100 000 à 1/100. La diminution du taux des Ac. résulte d'une baisse de la production de ces Ac. (DOUGHERTY, en 1952, McMASTER et FRANZE, en 1961), la cadence de leur destruction n'étant pas influencée par le cortisol (FISCHEL et Coll., en 1951, GERMUTH et Coll., en 1951) et les réactions d'agglutination *in vitro* n'étant pas inhibées par l'hydrocortisone (BLIZZARD et Coll., en 1959). IRVINE, en 1960, montre que 200 mg de cortisol/100 ml n'inhibe pas l'effet toxique du facteur cytotoxyque. BLIZZARD, HUNG et Coll., en 1962, étudient les effets de doses pharmacologiques de cortisone administrées pendant 6 mois à 3 jeunes femmes porteuses d'un goitre de Hashimoto. Elles avaient toutes un goitre volumineux et ferme et des signes de la série hypothyroïdienne avant l'institution du traitement, la captation d'I₁₃₁ étant normale, non augmentée par la TSH, et le test au KSCN positif chez les 2 femmes chez lesquelles il fut pratiqué. Les goîtres diminuèrent rapidement de volume et après 3 semaines ils étaient à peine palpables, les malades étant euthyroïdiennes avec un PBI et un BEI normaux, une TBC, une captation de l'I₁₃₁ et un test au KSCN inchangés, un taux d'Ac. sériques abaissé. L'absence d'augmentation de la TBC sous traitement fait conclure aux auteurs que le traitement amène une augmentation des hormones thyroïdiennes circulantes, due sans doute à une capacité accrue de la glande thyroïde à synthétiser des hormones. La réapparition de tous les signes cliniques et paracliniques après l'arrêt du traitement leur fait préférer le traitement aux extraits thyroïdiens. Le traitement à l'hydrocortisone a permis aux mêmes auteurs de

différencier goitres de Hashimoto (fondent en 3 à 6 semaines) et goitres colloïdes (ne sont pas influencés), mais ce test est trop dangereux pour que son emploi puisse être généralisé.

c) sédatifs et notamment la réserpine (cette dernière ayant également une action inhibitrice sur le processus auto-immun) peuvent être ajoutés au traitement de fond (CHIMENES et KLOTZ, 1961).

2) Formes cliniques

a) FORMES A DÉBUT INFECTIEUX.

Les corticostéroïdes y ont une place de choix dans l'arsenal thérapeutique, à condition qu'extraits thyroïdiens et antibiotiques y soient associés dès le départ. Antalgiques et sédatifs seront administrés sur demande.

b) FORMES HYPERTHYROÏDIENNES.

Ce sont les formes les plus délicates à traiter. Donner des extraits thyroïdiens alors que les hormones thyroïdiennes circulent déjà en excès peut être dangereux. L' I_{131} et les antithyroïdiens de synthèse sont théoriquement contre-indiqués, leur résultat immédiat étant l'activation du processus destructeur de la glande thyroïde avec accentuation des symptômes et du goitre dans un premier temps, un myxœdème précoce et sévère dans un deuxième temps. L'hydrocortisone associée à la réserpine (CHIMENES et KLOTZ, 1961) peut amener l'extinction de la flambée évolutive dans ces formes le plus souvent récentes et le traitement continuera par après comme dans la forme classique. La radiothérapie ou la cobalto-thérapie hypothalamo-hypophysaire (CHIMENES et KLOTZ, 1961) peut contribuer à calmer la flambée initiale. Cette radiothérapie hypothalamo-hypophysaire devient impérative dans les rares formes de la maladie débutant par une exophtalmie maligne sans signes de thyrotoxicose associés, en combinaison avec les extraits thyroïdiens, l'insertion de pellets radioactifs intrasellaires devenant parfois nécessaire. La radiothérapie locale (CRILE) a été complètement abandonnée. Non seulement elle donne un coup de fouet à la maladie de Hashimoto, mais elle favorise aussi la cancérisation (POLLOCK et SPRONG).

Il y a des cas qui ne répondent cependant pas à cette thérapeutique et un traitement antithyrotoxique deviendra nécessaire, les antithyroïdiens de synthèse étant toujours préférables à l' I_{131} plus dangereux et d'action moins rapide. Ainsi les formes hyperthyroïdiennes avec cardiomyopathie ou Basedow associé. CHIMENES et KLOTZ (1961) citent le cas d'une femme âgée à antécédents de cancer du

sein présentant une forme de maladie de Hashimoto à rechutes et cardiomyopathie sévère n'ayant pas répondu au traitement par la dexaméthasone, la réserpine et la radiothérapie hypothalamo-hypophysaire. Les formes avec cardiomyopathie sévère nécessitent souvent une préparation rapide à la chirurgie au moyen des antithyroïdiens de synthèse, par crainte d'une défaillance cardiaque (THIBAUT, 1962). Des auteurs, tels BUCHANAN et Coll., en 1961, DONIACH et ROITT, en 1962, considèrent que l'hyperthyroïdie associée à une maladie de Hashimoto doit toujours être traitée d'abord. Ainsi HOUSTON et SHEE, en 1963, préconisent-ils l'administration d'antithyroïdiens de synthèse dès le début du traitement de toute forme hyperthyroïdienne de la maladie, en association avec d'autres médicaments.

c) FORMES HYPOTHYROÏDIENNES.

Ces formes tardives se traitent comme un myxoedème, c'est-à-dire par l'hormonothérapie de substitution. Les corticostéroïdes n'ont plus rien à offrir dans ces cas-là.

d) FORMES NODULAIRES.

Si l'institution d'un traitement aux extraits thyroïdiens (100 à 200 mg/jour) amène la fonte du goitre et la disparition des nodules dans un laps de temps inférieur ou égal à 3 mois, le traitement sera poursuivi comme pour la forme classique.

Dans tous les autres cas l'intervention chirurgicale est la règle, raison pour laquelle les corticostéroïdes ne devraient pas être employés dans ces formes nodulaires.

e) FORMES ÉVOLUTIVES.

Les formes à évolution lente se satisfont du traitement aux extraits thyroïdiens, ce dernier pouvant parfois être arrêté après un certain nombre d'années, quitte à être repris ultérieurement au cas où une surveillance stricte du malade révélerait à nouveau des signes de progression de la maladie.

Les formes à évolution rapide, celles qui brûlent les étapes, bénéficient des corticostéroïdes en association avec les extraits thyroïdiens et les sédatifs.

f) FORME DE L'ENFANT (THYROÏDITE LYMPHOCYTAIRE JUVÉNILE).

Extraits thyroïdiens et sédatifs sont la règle.

g) FORMES ASSOCIÉES A D'AUTRES MALADIES.

Autres maladies de la glande thyroïde :

Nous avons déjà parlé du Basedow associé au paragraphe des formes hyperthyroïdiennes de la maladie de Hashimoto.

Tout adénome ou cancer thyroïdien associé commande l'intervention chirurgicale.

Autres maladies auto-immunes et divers :

Maladie de Hashimoto et maladie associée se traitent comme si elles existaient indépendamment l'une de l'autre. En effet, l'existence d'une maladie de Hashimoto ainsi que son traitement ne modifient en rien le caractère et l'évolution de ces maladies associées. Les cas de PCE associés ont été particulièrement bien étudiés sous ce rapport.

II. — Traitement chirurgical

1) Indications opératoires

a) Nous avons déjà parlé des formes hyperthyroïdiennes de la maladie de Hashimoto rebelles au traitement médical et particulièrement celles associées à une cardiomyopathie sévère chez un sujet âgé faisant craindre la défaillance cardiaque.

b) Les goitres de Hashimoto prenant l'aspect d'une thyroïdite de Riedel, soit par une évolution fulgurante, soit en fin d'une évolution classique, avec signes de compression dramatiques. Ils nécessitent la libération de la trachée d'urgence (isthmectomie). De même tous les goitres s'accompagnant de signes de compression modérés mais qui ne répondent pas au traitement médical.

c) Les goitres de Hashimoto même classiques qui atteignent un volume tel qu'ils posent un problème esthétique et dont le volume ne régresse pas suffisamment sous traitement médical, même si par ailleurs l'évolution de la maladie semble enrayée et les symptômes sont contrôlés.

d) Les formes nodulaires de la maladie de Hashimoto avant ou après un traitement-diagnostic aux extraits thyroïdiens non concluant (THIBAULT, 1962, BELL, 1962, HOUSTON et SHEE, 1963). Le traitement-diagnostic préalable de ces formes s'impose néanmoins, notamment chez les sujets âgés (MORTENSEN, WOOLNER et BENNETT, 1955).

C'est là l'indication opératoire majeure, les formes nodulaires de la maladie qui nous occupe étant fréquentes (plus de 50 % des cas de notre série).

2) Techniques opératoires

a) Cas où l'examen pathologique extemporané exclut toute lésion thyroïdienne associée.

En principe toute intervention chirurgicale sur un goitre de Hashimoto devrait être conservatrice pour tenter de préserver autant de parenchyme thyroïdien apparemment normal que possible et ainsi minimiser le coup de fouet donné à l'évolution inexorable de la grande majorité des cas de cette maladie vers le myxœdème, évolution spontanée qui se trouve toujours précipitée par l'acte opératoire, aussi minime soit-il. D'un autre côté cette intervention devrait être aussi complète que possible pour diminuer les chances de récurrence de la maladie.

Voyons quelle est l'expérience des divers chirurgiens en la matière. MARSHALL et MEISSNER, en 1955, commencent par proposer une résection glandulaire entre 50 et 75 %, moins de 50 % équivalant à une récurrence certaine, plus de 75 % entraînant à coup sûr un état d'hypothyroïdie permanente. Puis ils se rendent compte que parmi leurs 114 goîtres de Hashimoto opérés, 70 à 80 % développent un myxœdème, certains d'entre ces derniers n'ayant eu qu'une simple isthmectomie. Ils finissent par recommander la thyroïdectomie subtotale suivie d'un traitement à vie aux extraits thyroïdiens. RUDMAN, NOVOTA et KEENER, en 1961, insistent sur le développement inopiné d'un myxœdème post-opératoire dans des cas où une simple résection partielle de la glande est effectuée. Ils présentent deux malades âgés de 34 et 28 ans qui étaient pratiquement asymptomatiques avant une résection partielle de la glande thyroïde (35 %) pour nombreuses formations nodulaires, et qui développèrent de l'enrouement et un myxœdème sévère 6 semaines après l'intervention. DONIACH et ROITT, en 1962, concluent de l'analyse de leur série que la thyroïdectomie subtotale est toujours suivie d'un myxœdème permanent. BUFFAT, en 1963, commente 2 cas personnels devenus hypothyroïdiens après une lobectomie partielle.

S'il est vrai qu'un petit nombre de goîtres de Hashimoto ayant subi une thyroïdectomie partielle peuvent ne pas développer de myxœdème ultérieur, de même que quelques rares cas de maladie de Hashimoto livrés à eux-mêmes peuvent s'arrêter spontanément dans leur progression à un moment donné de leur évolution, la grande majorité de ces goîtres évolue pourtant vers un état d'hypothyroïdie permanente quel que soit le montant de la glande thyroïde réséqué, tout comme la majorité des cas de maladie de Hashimoto livrés à eux-mêmes. De nombreux malades ainsi opérés, quelle que soit l'étendue de la résection glandulaire subie, montreront une recrudescence de la thyroïdite même en l'absence de récurrence goitreuse,

ce dont témoigne la remontée du taux des Ac. antithyroïdiens sériques, à moins d'être mis aux extraits thyroïdiens après l'opération. De plus, de nombreux opérés ne se prêtent pas à une surveillance médicale ultérieure régulière, ou se déplacent ailleurs en ces temps de brassage des populations, et les signes de la série hypothyroïdienne pourront s'installer à leur manière insidieuse habituelle sans que personne ne s'en aperçoive avant longtemps. Il vaut mieux par conséquent faire une thyroïdectomie subtotale éliminant pratiquement les chances de récurrence de la maladie, et instituer d'emblée un traitement aux extraits thyroïdiens qui sera un traitement à vie.

b) Cas où l'examen pathologique extemporané découvre une lésion thyroïdienne associée.

— La découverte d'un kyste hémorragique d'origine traumatique, d'un adénome colloïde ou même d'un adénome véritable dont on est sûr de la bénignité n'entraîne aucune modification de la technique opératoire réservée aux goîtres de Hashimoto sans lésion thyroïdienne associée.

— La découverte d'un adénome macrofolliculaire ou à plus forte raison d'un cancer thyroïdien avéré entraîne par contre les modifications suivantes :

- Cancer papillaire : hémithyroïdectomie ipsilatérale totale plus hémithyroïdectomie controlatérale subtotale.

Si l'essaimage lymphatique régional est évident on peut y ajouter l'évident ganglionnaire lymphatique du cou uni ou bilatéral sans que le pronostic en soit toutefois amélioré.

- Cancer folliculaire et adénome macrofolliculaire : thyroïdectomie totale.

Les métastases par voie sanguine étant plus précoces et plus fréquentes que celles par voie lymphatique, l'évident ganglionnaire lymphatique du cou est illogique, même en présence de ganglions lymphatiques régionaux métastasiés.

- Lymphome thyroïdien : thyroïdectomie totale chaque fois que cela est possible, sinon résection partielle maximale de la tumeur. Certains auteurs (CRILE) préfèrent traiter les lymphomes thyroïdiens à la radiothérapie ou à la cobaltothérapie (cobalt 60) seule, leurs résultats n'en étant pas moins bons pour autant.

3) Traitement post-opératoire

a) MALADIE DE HASHIMOTO :

Au cas où la thyroïdectomie subtotale recommandée a été faite, l'institution d'un traitement aux extraits thyroïdiens est obligatoire.

La dose quotidienne habituelle variera entre 100 et 200 mg.

La thyroxine ou la T_3 peuvent évidemment remplacer les extraits thyroïdiens.

Au cas où une thyroïdectomie partielle seulement a été faite, l'institution du traitement aux extraits thyroïdiens est facultative mais recommandée, l'alternative d'une surveillance stricte et régulière du malade étant par trop aléatoire.

b) ASSOCIATION CANCER THYROÏDIEN - MALADIE DE HASHIMOTO :

Le même traitement aux extraits thyroïdiens est nécessaire, les doses quotidiennes étant en général doublées (300 à 400 mg d'extraits thyroïdiens par jour).

En cas de lymphome on ajoutera toujours la radiothérapie ou mieux la cobaltothérapie (cobalt 60) locale et régionale.



Lors de notre passage à l'Hôpital de Courbevoie, en 1960-1961 (stage interné de 6^e année), nous eûmes l'occasion d'être associés au diagnostic et au traitement d'un goitre de Hashimoto particulièrement intéressant et dont voici le résumé de l'observation :

• M^{me} E. B..., âgée de 62 ans

Est hospitalisée en Médecine (service du Docteur PAUTRAT) à l'hôpital de Courbevoie le 15 mai 1961 pour bilan cardio-vasculaire.

Elle est atteinte d'une artérite chronique des membres inférieurs, d'arthrose cervicale. Cependant, le trouble essentiel est représenté pour la malade par une sensation quasi permanente d'« étranglement », s'exagérant à l'effort avec irradiation douloureuse vers la mâchoire, le cou, surtout l'épaule et le bras gauche. Il faut retenir la notion de véritables crises paroxystiques à l'effort : c'est dire que le diagnostic d'angor fut nettement soupçonné. Il existe encore une gêne dysphagique à la déglutition. Les troubles durent depuis quelques années et se sont accrus depuis quelques mois. Il existe une asthénie importante, mais l'état général ne semble pas sérieusement altéré.

— Surtout l'examen cervical révèle une augmentation nette de volume du corps thyroïde : l'impression clinique est celle d'un *goitre plurinodulaire induré*, avec deux nodules droits et un nodule gauche, entraînés par les mouvements de déglutition.

— Par ailleurs, le bilan complet s'avère, cliniquement et biologiquement négatif, mis à part les constatations d'une artérite chronique des membres inférieurs et d'une scoliose importante cervicodorsale avec arthrose.

— Au total, il faut insister sur l'augmentation nette du volume thyroïdien, sur son caractère plurinodulaire et surtout sur son induration impressionnante. A l'opposé, une évolution fonctionnelle assez insidieuse avec une aggravation très récente. Il n'existait aucun autre signe de dysfonctionnement thyroïdien, ni endocrinien : les signes de la veine basedowienne, autant que les stigmates de l'hypothyroïdie furent soigneusement recherchés, mais en vain.

— Les nodules thyroïdiens étaient froids et leur schématisation fut précisée par l'étude scintillographique de la glande thyroïde (captation de l'I₁₃₁ : fixation à la 6^e heure : 22 %, à la 24^e heure : 34 %). Au total, forte suspicion d'épithélioma.

— L'intervention fut pratiquée le 15 juin 1961 (Docteur TESTAS) : incision cervicale en cravate, ouverture des muscles sous-hyoïdiens, volumineux corps thyroïde polynodulaire, très dur, non kystique et non adénomateux. Etant donné l'absence de renseignements histologiques, on réalisa une lobectomie gauche et une résection partielle droite enlevant les deux nodules les plus proches de l'isthme. Réfection pariétale sous drainage aspiratif.

— L'histodiagnostic de la pièce fut exécuté par le Docteur ROUJEAU et conclut à une thyroïdite de Hashimoto :

De nombreux prélèvements ont été effectués aussi bien sur le lobe gauche que sur la portion de lobe droit communiqués. Les aspects histologiques sont absolument superposables quel que soit le point examiné. Le corps thyroïde apparaît divisé en lobules de taille irrégulière par d'épaisses cloisons scléro-hyalines contenant encore quelques vaisseaux, quelques amas inflammatoires et de rares formations glandulaires atrophiées. Les lobules ainsi délimités sont constitués tantôt par un tissu glandulaire de type trabéculaire avec de place en place quelques gouttelettes colloïdes reconnaissables, tantôt par des amas de cellules mononucléées de type lymphoplasmocytaire, amas au sein desquels on ne reconnaît pratiquement plus les éléments épithéliaux. Entre ces deux aspects extrêmes, existent tous les intermédiaires avec, en particulier, un assez grand nombre d'images de colloïdo-phagie, avec présence de macrophages multinucléés.

Il s'agit donc ici d'une thyroïdite de type Hashimoto, sans aucun signe histologique de malignité.

— Les suites opératoires furent très simples et la malade immédiatement et durablement soulagée.

— Surtout fut entreprise une étude biologique et immuno-hématologique aussi complète que possible, dont voici les principaux résultats :

— Métabolisme basal : augmentation de 4,3 %.

— Vitesse de sédimentation : accélérée à 47, 85, 125 mm.

— Recherche de cellule de Hargraves : négative.

— Immuno-électrophorèse montrant d'une part une augmentation de l'haptoglobine, d'autre part une augmentation des trois globulines immunes : gamma, bêta 2A et bêta 2M ; on peut penser que l'anticorps macro-moléculaire porte le déterminant bêta 2M (Professeur FAUVERT).

— Electrophorèse simple :

protéines totales 85 g/litre.

albumine : 42 % ↘.

alpha 1 globuline : 3,4 % ↗.

alpha 2 globuline : 9,4 % ↗.

bêta-globuline : 12,2 % ↗.

gamma-globuline : 33 % ↗.

— Recherche d'anticorps antithyroïdiens (Institut Pasteur, 30 juin 1961) : toutes réactions positives (précipitation interfaciale, précipitation en gélose, hémagglutination passive au 1/2 560, déviation du complément).

— L'évolution favorable bénéficia d'un traitement par le cortancyl à raison de 20 mg per os du 1^{er} juillet au 25 juillet, puis de 15 mg du 26 juillet au 6 août, enfin de 10 mg du 7 au 30 août. La malade fut réhospitalisée en Médecine

du 13 septembre au 20 novembre pour son artérite et ses douleurs arthrosiques, séjour au cours duquel fut institué un nouveau traitement au cortancyl de 45 jours. Fin 1961, l'amélioration s'était maintenue constante (désinfiltration du cou et régression de tous les symptômes).

Il s'agit bien là d'une forme nodulaire, pseudo-cancéreuse du goitre de Hashimoto dont le diagnostic et par conséquent la première phase du traitement ne peuvent être que chirurgicaux.



Cette forme du goitre de Hashimoto étant considérée comme rare dans les traités classiques, nous profitâmes d'un séjour de 6 ans aux Etats-Unis (Springfield Hospital, Springfield, Massachusetts) pour analyser les cas de maladie de Hashimoto traités à cette institution de 1955 à 1968. Ceci nous permit de vérifier la grande fréquence des formes pseudo-cancéreuses de la maladie et de contribuer ainsi à la revalorisation de l'indication opératoire du goitre de Hashimoto trop délaissée ces derniers temps.

Voici le résumé des 47 observations de la série.

OBSERVATIONS

• OBS I : M^{me} R. Ch..., âgée de 38 ans

Anamnèse générale :

V^e pare. Adenoïdectomie ; amygdalectomie.

— *Symptômes* : Masse thyroïdienne depuis 4-6 semaines, accompagnée de nervosité, de mains froides et humides agitées de tremblements fins, de palpitations. Traitée au phénobarbital.

Souffre d'hypertension artérielle par flambées, depuis 12-16 mois.

— *Signes* : Température normale. Respiration : 22/min. Pouls : 96/min. Tension artérielle : 140/90 mm Hg.

Glande thyroïde augmentée de volume de manière diffuse, à surface lisse, non douloureuse. L'augmentation de volume prédomine sur le lobe droit. Un nodule mesurant 2 × 2 cm de diamètre y est palpable près de la trachée. Un ganglion lymphatique de consistance molle est palpable derrière la branche montante droite du maxillaire inférieur.

Examens paracliniques :

— Formule sanguine : Hémoglobine : 13,5 gms ; hématocrite : 40 % ; globules blancs : 5 700, dont 44 % de polynucléaires neutrophiles, et 50 % de lymphocytes.

— Analyse d'urines : Normale.

— Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.

— Cholestérol sanguin : 228 mg %.

— PBI sanguin : 4 microgrammes/100 ml.

Intervention chirurgicale :

Constatations à l'exposition de la glande thyroïde : goitre ferme et multinodulaire. Un nodule ferme mesurant 2 × 2 cm de diamètre se trouve dans la partie médiane du lobe droit, près de la trachée, un deuxième nodule mesurant 1,5 × 1,5 cm de diamètre se trouve dans le pôle inférieur du lobe droit, enfin un troisième nodule, plus petit, mesurant 0,5 × 0,5 cm de diamètre se trouve dans la partie médiane du lobe gauche adjacente à l'isthme thyroïdien.

Opération : Thyroïdectomie subtotale (isthme thyroïdien, portion médiane des deux lobes + pôle inférieur du lobe droit) sous anesthésie générale. Mise en place d'un drain.

Examen pathologique :

Examen extemporané per-opératoire : Maladie de Hashimoto.

Coupes permanentes : Struma lymphomatosa + kystes du canal thyroïdologue.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 4 jours (24 mars au 27 mars 1963).

Mise aux extraits thyroïdiens.

• OBS II : M^{me} R. L..., âgée de 21 ans

Anamnèse générale :

Angines et rhumes fréquents, le dernier épisode remontant à 3-4 mois avant son hospitalisation. Diabète dans la famille. La malade fut traitée pendant 6 mois aux sulfamides hypoglycémisants, 3-4 ans avant son hospitalisation, pour une question de diabète discret, ce diagnostic étant infirmé par la suite. Dysménorrhée et leucorrhée depuis un peu plus d'un an.

— *Symptômes* : Sensation de plénitude au niveau du corps thyroïde depuis 1-2 ans. Augmentation de volume de la glande thyroïde avec apparition de nodules, portant essentiellement sur le lobe gauche depuis 5 mois. Fatigue marquée, malaises assez fréquents, anorexie et amaigrissement depuis 4 mois. La malade fut cependant toujours assez fatiguée et irritable, intolérante à la chaleur.

— *Signes* : Température normale. Pouls : 80/min. Tension artérielle : 110/60 mm Hg. Maigre, assez vive.

La glande thyroïde est augmentée de volume de manière diffuse mais prédominante sur le lobe gauche. Le goitre est ferme, nodulaire au niveau du pôle inférieur du lobe gauche, se déplaçant librement par rapport aux structures environnantes.

Leucorrhée cervicale + annexes gauches douloureuses, aucune masse n'étant palpable pendant. Frottis cervico-vaginal récent et négatif.

Examens paracliniques :

— Formule sanguine : Hémoglobine : 13,5 gms ; hématocrite : 40 % ; globules blancs : 7 000, dont 74 % de polynucléaires neutrophiles et 22 % de lymphocytes.

— Analyse d'urines : Normale.

— Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.

— Urée sanguine : Normale.

— Glucose sanguin : 88-99 mg %.

— Cholestérol sanguin : 152 mg %.

— BEI sanguin : 8,8 microgrammes % (valeurs normales : 3,2-6,5 mcg %).

— Radiographie du thorax et E.C.G. : Normaux.

Intervention chirurgicale :

Constatations à l'exposition de la glande thyroïde : Glande pâle, grisâtre, ferme, nodulaire dans son lobe gauche.

Opération : Hémiathyroïdectomie gauche partielle sous anesthésie générale. Mise en place d'un drain.

Examen pathologique :

A la section, la glande apparaît nodulaire dans son ensemble, caoutchouteuse et plus sèche qu'à l'habitude, les nodules étant assez grands, fermes et fibreux. La portion de glande extirpée pèse environ 10 grammes.

Examen histologique :

Struma lymphomatosa.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes, si l'on exclut les vomissements du 1^{er} jour facilement contrôlés avec des anti-émétiques.

Durée de l'hospitalisation : 4 jours (14 mars au 17 mars 1963).

Pas de traitement immédiat aux extraits thyroïdiens.

• OBS III : M^{me} S. R..., âgée de 47 ans

Anamnèse générale :

II^e pare (césariennes). Appendicectomie. Hystérectomie abdominale et salpingo-oophorectomie gauche pour leiomyomes utérins 6 ans avant son hospitalisation. Chevilles enflées par intermittence.

Néphroptose droite ?

— *Symptômes* : Légère augmentation de volume de la glande thyroïde depuis de nombreuses années, pour laquelle une scintillographie fut faite qui se montra normale. Intolérance à la chaleur. Mange beaucoup. Pas d'amaigrissement.

— *Signes* : Température normale. Pouls : 80/min. Tension artérielle 180/80 mm Hg. Cheveux un peu rugueux. Pas d'œdème périphérique.

Goitre discret et diffus, prédominant sur le lobe droit.

Pas de nodules palpables.

Pas de contact lombaire droit. Cicatrices abdominales physiologiques.

Examens paracliniques :

— Formule sanguine : Normale.

— Analyse d'urines : Normale.

— Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.

Intervention chirurgicale :

Constatations à l'exposition de la glande thyroïde : augmentation de volume diffuse mais prédominante sur le lobe droit, ce dernier étant nodulaire et dur (caractéristiques palpatoires de thyroïdite).

Opération : Lobectomie droite totale, d'exécution difficile à cause de la vascularité du lobe. Anesthésie générale. Mise en place d'un drain.

Examen pathologique :

Thyroïdite lymphomateuse chronique (Hashimoto).

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 7 jours (13 février au 19 février 1963).

• **OBS IV : M^{me} P. P...**, âgée de 68 ans

Anamnèse générale :

II^e pare. Diverticulose du côlon.

— *Symptômes* : Impression d'arrêt momentané de la salive déglutie au niveau du corps thyroïde. Masse dans le lobe thyroïdien droit découverte il y a 6 semaines, lors d'un examen médical de routine.

— *Signes* : Pouls : 60/min. Souffle systolique tricuspide discret ?

Existence d'un nodule arrondi et ferme, mesurant 1 cm de diamètre, situé près de l'isthme, dans le lobe droit. La taille du nodule est restée inchangée depuis sa découverte.

Examens paracliniques :

— Formule sanguine : Normale.

— Analyse d'urines : Normale.

— Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.

Intervention chirurgicale :

Hémi-thyroïdectomie droite, totale + isthmectomie incluant un petit lobe pyramidal mesurant 1,5 cm de long.

Examen pathologique :

Thyroïdite chronique (? Hashimoto) + adénome fœtal et kyste hémorragique.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 7 jours (21 juillet au 27 juillet 1963).

• **OBS V : M^{lle} V. M...**, âgée de 14 ans

Anamnèse générale :

Adénoïdectomie et amygdaléctomie.

— *Symptômes* : Masse dans la partie antéro-inférieure du cou depuis 2 ans. Croissance subite de la masse depuis 3 mois + douleurs à la déglutition. Jamais traitée.

— *Signes* : Pouls : 80/min. Pilosité sexuelle secondaire, mais pas encore réglée. Renflement uniforme et mou dans la région du cartilage cricoïde, adhérent aux plans profonds, se déplaçant vers le haut lors de la déglutition.

Examens paracliniques :

— Formule sanguine : Normale.

— Analyse d'urines : Normale.

— Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.

— PBI sanguin (post-opératoire) : 7 microgrammes %.

— Radiographie du thorax : Normale.

Intervention chirurgicale :

Constatations à l'exposition de la glande thyroïde : isthme très volumineux (6 × 4 cm de diamètre). Lobe droit nodulaire, surtout dans sa moitié médiane. Lobe gauche normal. Gros ganglion lymphatique prétrachéal.

Opération : Hémithyroïdectomie droite partielle, y compris l'isthme et le lobe pyramidal. Excision du ganglion lymphatique prétrachéal. Anesthésie générale. Mise en place d'un drain.

Examen pathologique :

Struma lymphomatosa. Ganglion lymphatique.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 5 jours (7 janvier au 11 janvier 1963).

• OBS VI : M^{me} J. I..., âgée de 40 ans

Anamnèse générale :

Hépatite virale.

Appendicectomie + excision d'un kyste de l'ovaire droit 3-4 ans avant son hospitalisation.

— *Symptômes* : Nodule thyroïdien dans le lobe droit depuis 6 mois, s'accompagnant d'une sensation de corps étranger dans la région. Diminution d'un appétit qui fut vorace par le passé.

— *Signes* : Pouls : 82/min. Tension artérielle : 98/62 mm Hg. Nodule mesurant 2 cm de diamètre dans le lobe thyroïdien droit. Pas de ganglion lymphatique palpable. Pas de déviation trachéale.

Examens paracliniques :

— Formule sanguine : Hémoglobine : 13,1 gms ; hématocrite : 41 % ; globules blancs : 6 500, dont 72 % de polynucléaires neutrophiles et 24 % de lymphocytes.

— Analyse d'urines : Normale.

— Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.

— PBI sanguin : Normal (était élevé 4-6 mois avant son hospitalisation, alors que divers examens radiologiques du tube digestif furent entrepris).

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Deux nodules sont présents dans le lobe droit s'étendant dans la région isthmique.

Opération : Isthmectomie et résection de la partie médiane du lobe thyroïdien droit contenant les nodules. Anesthésie générale. Mise en place d'un drain.

Examen pathologique :

Struma lymphomatosa.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 5 jours (8 juillet au 12 juillet 1963). La malade fut réexaminée deux ans plus tard, lors d'un traitement aux rayons X d'une bursite de l'épaule droite. Elle était euthyroïdienne, sans évidence de récurrence locale.

• **OBS VII : M^{lle} B. B..., âgée de 8 ans**

Anamnèse générale :

Négative.

- *Symptômes* : Aucun. La mère découvrit une masse lisse et régulière dans le côté droit du cou de la malade il y a 3 semaines, la masse n'ayant pas augmenté de volume depuis.
- *Signes* : Pouls : 90/min.
Goitre diffus, nodulaire, non douloureux du lobe thyroïdien droit, mesurant 6 × 3 cm de diamètre. Absence d'induration, d'irrégularités, de fixation aux plans environnants.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Hémoglobine : 12,3 gms ; hématocrite : 38 % ; globules blancs : 6 900, dont 55 % de polynucléaires neutrophiles et 43 % de lymphocytes.
- Analyse d'urines : Normale.
- Calcium sanguin : 9,8 mg % ; phosphore sanguin : 2,1 mg %.
- Vitesse de sédimentation : 22 (valeurs normales de 0 à 20 pour les femmes).
- PBI sanguin : A la limite supérieure de la normale.
- Captation de l'iode radioactif : A la limite supérieure de la normale au bout de 24 heures, concentrée essentiellement dans le lobe gauche de la glande thyroïde.
- Scintillographie thyroïdienne : Glande volumineuse et bilobée avec un gros isthme. Le lobe droit est le plus volumineux et renferme plusieurs nodules. Le lobe gauche renferme, lui aussi, des nodules, un à deux au minimum. Certains de ces nodules sont froids.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : augmentation de volume bilatérale et diffuse, isthme inclus. Pas de nodules palpables dans le lobe thyroïdien gauche. Ganglions lymphatiques palpables au-dessus de l'isthme. Opération : Thyroïdectomie subtotale (les deux lobes plus l'isthme).

Examen pathologique :

Examen extemporané per-opératoire de ganglions lymphatiques : absence de tissu malin.

Coupes permanentes : Struma lymphomatosa.

Evolution post-opératoire :

Température aux environs de 38-38°5 (degrés centigrades), les deux premiers jours. Pas d'autres problèmes.

Durée de l'hospitalisation : 10 jours (26 juillet au 4 août 1964).

• **OBS VIII : M^{me} M.-R. I..., âgée de 55 ans**

Anamnèse générale :

Hystérectomie vaginale + colpopérinéorraphie pour prolapsus utérin, cystocèle et rectocèle, 2-3 ans avant son hospitalisation.

- *Symptômes* : Renflement du cou, dans sa moitié gauche, depuis 2 à 3 mois. Nervosité, sensation d'étouffement et enrouement transitoire.

- *Signes* : Pouls : 86/min. Tension artérielle : 130/82 mm Hg. Veines jugulaires antérieures légèrement dilatées.
Une masse indurée occupe la plus grande partie du lobe thyroïdien gauche. La palpation en est indolore.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Hémoglobine : 12,5 gms ; Hématocrite : 39 % ; globules blancs : 4 000, dont 57 % de polynucléaires neutrophiles et 39 % de lymphocytes.
- Analyse d'urines : Normale.
- Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.
- Captation de l'iode radioactif : 11,8 % à la 6^e heure, 29,7 % à la 24^e heure.
- Scintillographie thyroïdienne : Deux nodules à tendance froide dans la partie inférieure du lobe droit, un nodule indenté ou deux nodules froids dans la partie inférieure du lobe gauche.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Le lobe gauche rétréci contient plusieurs nodules dont un très dur, presque calcifié. L'isthme et le lobe droit apparaissent normaux. Trois ganglions lymphatiques sont palpables dans la région prétrachéale, mais les chaînes jugulaires sont libres.

Opération : Lobectomie gauche totale, lobectomie droite subtotal (moitié ou les 2/3 inférieurs), isthmectomie.

Examen pathologique :

Examen extemporané per-opératoire de ganglions lymphatiques : cancer papillaire bien différencié.

Coupes permanentes :

- ganglions lymphatiques : inclusions de tissu thyroïdien normal ;
- glande thyroïde : thyroïdite chronique du type Hashimoto avec calcification et ossification focale.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 6 jours (23 mars au 28 mars 1964).

• OBS IX : M^{me} M. M..., âgée de 35 ans

Anamnèse générale :

III^e pare. Appendicectomie.

- *Symptômes* : Aucun. Découverte d'une masse dans le lobe thyroïdien gauche lors d'un examen médical de routine 10 jours avant son hospitalisation.
- *Signes* : Température normale. Pouls : 98/min. Tension artérielle : 118/80 mm Hg. Présence d'un nodule mesurant 1,5 × 1,5 cm de diamètre dans le lobe thyroïdien gauche, mobile par rapport aux structures environnantes. De nombreux ganglions lymphatiques sont palpables dans le côté gauche du cou. Cicatrices abdominales physiologiques.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Hémoglobine : 13,2 gms ; hématocrite : 42 % ; globules blancs : 11 000, dont 67 % de polynucléaires neutrophiles et 28 % de lymphocytes.
- Analyse d'urines : Normale.

- Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.
- Radiographie du thorax : Négative.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : La partie inférieure du lobe gauche est très ferme. Des ganglions lymphatiques sont palpables dans la chaîne jugulaire gauche.

Opération : Evidement ganglionnaire jugulaire gauche à des fins diagnostiques. Hémithyroidectomie gauche partielle (pôle inférieur).

Examen pathologique :

Examen extemporané per-opératoire :

- ganglions lymphatiques : pas de tissus cancéreux ;
- glande thyroïde : maladie de Hashimoto.

Coupes permanentes : Idem.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 5 jours (15 septembre au 19 septembre 1964). Revue 3 ans après son hospitalisation pour un accident de la main gauche. Elle était euthyroïdienne, sans évidence de récurrence locale, aucun ganglion lymphatique n'étant palpable au niveau du cou.

• OBS X : M^{me} J. N..., âgée de 33 ans

Anamnèse générale :

III^e pare. La mère fut opérée par deux fois pour une tumeur folliculaire de la glande thyroïde.

— *Symptômes* : Une masse thyroïdienne fut découverte par son médecin un an avant l'hospitalisation de la malade. Croissance de la masse ces derniers temps s'accompagnant d'une sensation de gêne à la déglutition, d'une tendance à la transpiration, de nervosité.

— *Signes* : Température normale. Pouls : 80/min. Tension artérielle : 120/80 mm Hg.

Goitre diffus + nodule unique, quelque peu douloureux, mesurant 4 cm de diamètre, dans le pôle inférieur du lobe droit.

Examens paracliniques :

— Formule sanguine : Hémoglobine : 12,4 gms ; hématocrite : 39 % ; globules blancs : 5 400, dont 68 % de polynucléaires neutrophiles et 32 % de lymphocytes.

— Analyse d'urines : Normale.

— Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.

Deux PBI sanguins pratiqués avant son hospitalisation furent considérés comme étant normaux.

— Radiographie du thorax : Négative.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Gros nodule dans le pôle inférieur du lobe droit ainsi que plusieurs autres nodules dans les deux lobes. Isthme court.

Opération : Thyroidectomie subtotale bilatérale + Isthmectomie.

Examen pathologique :

Struma lymphomatosa.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 6 jours (27 août au 1^{er} septembre 1964).

• OBS XI : M^{me} H. T..., âgée de 54 ans

Anamnèse générale :

III^e pare. Ménopausée depuis 2 ans. Opérée d'une tumeur bénigne du sein + Manchester 4-5 ans avant son hospitalisation.

Une sœur morte à 34 ans des suites d'un diabète. Deux frères atteints de lésions cardiaques auxquelles l'un des deux succomba à l'âge de 55 ans.

- *Symptômes* : Goitre multinodulaire découvert à l'examen de routine il y a un mois. Sensation d'étranglement, sècheresse de la gorge s'accompagnant de toux sèche en quintes fréquentes. Anxieuse et peu stable au point de vue caractère. Pas d'hyperthyroïdisme cependant.
- *Signes* : Pouls : 72/min. Tension artérielle : 130/70 mm Hg. Gros goitre multinodulaire, prédominant sur le lobe droit plongeant derrière l'articulation sterno-claviculaire. Cicatrices chirurgicales physiologiques.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Normale.
- Analyse d'urines : Normale.
- Urée sanguine : 15 mg %.
- Glucose sanguin : 76 mg %.
- Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.
- Cholestérol sanguin : 224 mg %.
- PBI sanguin : 4 microgrammes %.
- Radiographies du cou : Pression extrinsèque sur la partie inférieure de la trachée cervicale, la déviant légèrement vers la gauche.
- Radiographie du thorax et E.C.G. : Normaux.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Nombreux nodules ovales, fermes, mesurant jusqu'à 3 cm de diamètre. La plus grosse masse se trouve dans le lobe droit et semble encercler la trachée postérieurement. Le lobe gauche est moins nodulaire, l'un des nodules étant fermement attaché à la trachée.

Opération : Thyroïdectomie subtotale bilatérale (presque thyroïdectomie totale)

Examen pathologique :

Certains nodules crissent sous le couteau.

Examen histologique : Struma lymphomatosa.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Pas traitée immédiatement aux extraits thyroïdiens. Durée de l'hospitalisation : 7 jours (6 octobre au 12 octobre 1963).

• **OBS XII : M^{me} J. S...**, âgée de 49 ans

Anamnèse générale :

II^e pare. Oophorectomie gauche pour une torsion de l'ovaire, 10 ans avant son hospitalisation.

— *Symptômes* : Renflement du cou découvert par son médecin lors d'un examen de routine il y a 7 semaines, s'accompagnant d'une sensation de gêne.

— *Signes* : Température normale. Pouls : 80/min. Tension artérielle : 160/100 mm Hg.

Goitre diffus, isthme inclus, nodulaire, ferme, à surface lisse. Pas de ganglions lymphatiques palpables.

Examens paracliniques :

— Formule sanguine : Hémoglobine : 11,7 gms ; hématocrite : 38 % ; globules blancs : 12 100, dont 59 % de polynucléaires neutrophiles et 41 % de lymphocytes.

— Analyse d'urines : Normale (1-2 globules blancs, 3-4 globules rouges).

— Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.

— Deux PBI sanguins avant son hospitalisation, considérés comme étant normaux.

— Radiographie du thorax : Négative.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Glande augmentée de volume de façon diffuse, plutôt ferme et nodulaire dans certaines de ses parties. Le lobe droit s'étend loin vers le haut et derrière la trachée. Le lobe pyramidal peut être suivi jusqu'au-delà de l'os hyoïde.

Opération : Thyroïdectomie subtotale bilatérale (presque une thyroïdectomie totale).

Examen pathologique :

Examen extemporané per-opératoire : Thyroïdite chronique ou maladie de Hashimoto.

Coupes permanentes : Thyroïdite chronique + petit adénome folliculaire à caractères exclusivement bénins en plein milieu de la glande.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 7 jours (1^{er} décembre au 7 décembre 1964).

• **OBS XIII : M^{me} C. S...**, âgée de 40 ans

Anamnèse générale :

II^e pare. Appendicectomie. Obésité.

— *Symptômes* : Masse à l'avant du cou depuis 3 ans. Dernièrement, la masse s'est mise à croître, s'accompagnant d'une sensation de gêne ou niveau du cou.

— *Signes* : Température normale. Pouls : 86/min. Tension artérielle : 120/80 mm Hg.

Goitre diffus prédominant sur le lobe droit, à surface lisse, mobile par rapport aux structures environnantes, avasculaire. Cicatrice chirurgicale abdominale physiologique.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Hémoglobine : 12,1 gms ; hématocrite : 38 % ; globules blancs : 7 600, dont 72 % de polynucléaires neutrophiles et 24 % de lymphocytes.
- Analyse d'urines : Normale.
- Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.
- Deux PBI sanguins faits avant son hospitalisation furent considérés comme étant normaux.
- Radiographie du thorax : Négative.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Goitre diffus à surface nodulaire, atteignant une taille égale à trois fois celle de la glande thyroïde normale. N'adhère pas aux structures avoisinantes.

Opération : Thyroïdectomie subtotal bilatérale.

Examen pathologique :

Surface de section pâle, lobulaire et assez ferme, montrant un halo périphérique de parenchyme thyroïdien apparemment normal.

Examen microscopique : Strumite de Hashimoto (examen extemporané per-opératoire et coupes permanentes).

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 7 jours (3 août au 9 août 1964).

• OBS XIV : M^{lle} H. J..., âgée de 46 ans

Anamnèse générale :

Sans enfants. Ménopausés depuis 2 ans. Travaille beaucoup et dur. Appendicectomie (péritonite par rupture appendiculaire). Se plaint d'un renflement occasionnel transitoire assez fréquent en avant de l'oreille gauche, survenant sans cause apparente.

- *Symptômes* : Se sait porteuse d'un nodule à l'avant du cou, dans sa partie moyenne, depuis 2-3 ans. Croissance du nodule ces derniers temps, s'accompagnant d'une sensation de gêne dans la gorge. Asthénique, apathique, souffrant de constipation chronique.
- *Signes* : Pâle, aux traits figés, d'assez courte stature. Seins atrophiques. Présence d'un nodule dur et allongé, mesurant 2 cm de diamètre, dans le lobe thyroïdien droit.
Chalazion infecté de la paupière inférieure gauche.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Hémoglobine : 12,2 gms ; hématocrite : 39 % ; globules blancs : 5 500, dont 53 % de polynucléaires neutrophiles et 44 % de lymphocytes.
- Analyse d'urines : Présence de nombreuses bactéries, de 5-10 globules blancs, de 2-12 globules rouges ; gravité spécifique : 1 004.
- Urée sanguine : 12 mg %.

- Glucose sanguin : 70 mg %.
- Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.
- Cholestérol sanguin : 250 mg %.
- PBI sanguin : 4 microgrammes %.
- Radiographies du cou : Normales.
- Radiographie du thorax et E.C.G. : Normaux.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Nodule unique limité aux aspects antérieur et supérieur du pôle supérieur du lobe droit. Le reste de la glande apparaît symétrique, de couleur et de consistance normales.

Opération : Hémi-thyroidectomie droite partielle. Anesthésie générale. Mise en place d'un drain.

Examen pathologique :

Surface de section jaunâtre, brillante, lobulée, de consistance assez molle.

Examen microscopique des coupes permanentes : Struma lymphomatosa.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 9 jours (6 octobre au 14 octobre 1963).

• OBS XV : M^{me} A. B..., âgée de 49 ans

Anamnèse générale :

III^e pare. Bien réglée. Hémostyroidectomie. Céphalées migraineuses depuis 8-9 ans, répondant à l'ergot de seigle. Furoncles récidivants. Mère diabétique depuis l'âge de 30 ans. Diabète découvert chez la malade durant son hospitalisation.

- *Symptômes* : Aucun symptôme. Masse dans le cou, découverte il y a 3 semaines, augmentant légèrement de volume depuis.
- *Signes* : Température : 37°5. Pouls : 80/min. Tension artérielle : 130/90 mm Hg. Masse thyroïdienne globuleuse, ferme, non douloureuse, à surface lisse, mesurant 4 cm de diamètre, située à droite de la ligne médiane. Pas de ganglions lymphatiques cervicaux palpables. Léger cystocèle. Hémostyroides externes.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Hémoglobine : 13,5 gms ; hématocrite : 41 % ; globules blancs : 7 000, dont 75 % polynucléaires neutrophiles et 24 % lymphocytes.
- Analyse d'urines : Sucre 4 +, 5 — 9 globules blancs.
- Glucose sanguin : 300 mg % (malade traitée à l'insuline et glucose sanguin réduit à 100 mg % la veille de l'opération).
- Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.
- Cholestérol sanguin : 480 mg %.
- Radiographie du thorax et E.C.G. : Normaux.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Masse volumineuse et unique, mesurant 5-6 cm de diamètre, occupant la plus grande partie du lobe thyroïdien droit et s'étendant bien au-delà, vers la gauche. Cette masse est

homogène et assez molle. Deux ganglions lymphatiques assez fermes et mesurant 1 cm de diamètre sont palpables le long de l'axe jugulo-carotidien droit. Un autre ganglion lymphatique est palpable dans le médiastin supérieur.

Opération : Lobectomie droite totale et lobectomie gauche partielle + isthmectomie.

Examen pathologique :

Ganglions lymphatiques : Lymphadénite chronique non spécifique.

Glande thyroïde : maladie de Hashimoto.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Mise aux sulfamides hypoglycémiants. Durée de l'hospitalisation : 14 jours (11 mars au 24 mars 1963).

• OBS XVI : M^{me} A. M..., âgée de 22 ans

Anamnèse générale :

Adénoïdectomie, amygdalectomie.

— *Symptômes* : Goitre découvert par son gynécologue 15 mois avant l'hospitalisation de la malade. Epreuve quelque difficulté à fermer son col de chemisier depuis 3 mois. Sueurs nocturnes.

— *Signes* : Température normale. Pouls : 88/min. Tension artérielle : 120/80 mm Hg.

Goitre diffus et nodulaire. Pas de ganglions lymphatiques palpables.

Examens paracliniques :

— Formule sanguine : Hémoglobine : 13,1 gms ; hémocrite : 40 % ; globules blancs : 5 300, dont 47 % polynucléaires neutrophiles et 47 % lymphocytes.

— Analyse d'urines : Normale.

— Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Augmentation de volume diffuse, portant principalement sur l'isthme. Glande jaune-grisâtre, ferme. Adhérences superficielles aux muscles environnants.

Opération : Thyroïdectomie subtotale bilatérale + isthmectomie.

Examen pathologique :

Examen extemporané per-opératoire : Maladie de Hashimoto.

Coupes permanentes : Maladie de Hashimoto.

Evolution post-opératoire :

Température entre 38 et 39° les 3-4 premiers jours. Pas d'autres problèmes. Durée de l'hospitalisation : 6 jours (7 février au 12 février 1960).

• OBS XVII : M^{me} C. B..., âgée de 47 ans

Anamnèse générale :

Thyroïdectomie subtotale bilatérale pour maladie de Hashimoto 9 ans avant son hospitalisation. Hystérectomie pour leiomyomes utérins + salpingo-oophorectomie bilatérale + appendicectomie. Obésité.

- *Symptômes* : Masse présente dans la partie antérieure du cou depuis 2 à 3 ans, augmentant régulièrement de volume. Sensation de boule dans la gorge et difficultés à la déglutition depuis 2 mois.
- *Signes* : Pouls 68/min. Tension artérielle : 134/92 mm Hg. Obèse. Cicatrice chirurgicale en collier à la partie antéro-inférieure du cou, physiologique. Gros goitre diffus prédominant sur le lobe droit. Pas de ganglions lymphatiques cervicaux palpables. Cicatrice chirurgicale abdominale physiologique.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Hémoglobine : 13,6 gms ; hématocrite : 40 % ; globules blancs : 9 300, dont 41 % polynucléaires neutrophiles et 57 % lymphocytes.
 - Analyse d'urines : Normale.
 - Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.
- Métabolisme de base mesuré 9 ans avant son hospitalisation, lors de la première intervention chirurgicale pour maladie de Hashimoto : — 10.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Augmentation de volume diffuse. Gros nodule dans l'isthme thyroïdien. Adhérences secondaires à la thyroïdectomie subtotale pratiquée 9 ans auparavant.

Opération : Thyroïdectomie subtotale bilatérale.

Examen pathologique :

Surface de section jaunâtre, homogène.

Examen histologique : Struma lymphomatosa.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes, si l'on exclue un drainage sero-sanguinolent profus pendant les premières 48 heures. Durée de l'hospitalisation : 8 jours (20 juin au 28 juin 1958).

- **OBS XVIII : M^{me} N. G...**, âgée de 50 ans (seule personne de race noire de toute la série)

Anamnèse générale :

Toujours en bonne santé. Quelques bouffées de chaleur depuis sa ménopause, il y a 3 ans.

Mère décédée des suites d'un cancer du poumon.

- *Symptômes* : Aucun symptôme. Petit nodule découvert au niveau du cou par son médecin lors d'un examen de routine. La malade se dit incapable de sentir le nodule elle-même.
- *Signes* : Température normale. Pouls : 72/min. Tension artérielle : 120/72 mm Hg. Apparaît plus jeune que son âge. Petit nodule ferme et indolore, de la taille d'un pois, situé dans le lobe gauche. La partie inférieure du nodule mord sur l'isthme thyroïdien.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Hémoglobine : 11,8 gms ; hématocrite : 39 % ; globules blancs : 6,300, dont 53 % polynucléaires neutrophiles et 47 % lymphocytes.
- Analyse d'urines : Normale.
- Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Nodule bien plus volumineux que prévu, occupant toute la partie postérieure du lobe gauche, adhérent aux structures environnantes et notamment au nerf récurrent gauche. La tumeur apparaît dure et irrégulière. Le lobe droit apparaît normal.

Opération : Hémithyroidectomie gauche totale + Isthmectomie.

Examen pathologique :

Examen extemporané per-opératoire : Maladie de Hashimoto + kyste colloïde.

Coupes permanentes : Maladie de Hashimoto.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 5 jours (du 5 septembre au 10 septembre 1960).

• OBS XIX : M^{me} R. C..., âgée de 59 ans

Anamnèse générale :

Appendicectomie, intervention pour obstruction intestinale, hystérectomie sub-totale. Fractures multiples du bassin.

— *Symptômes* : Très fatiguée et nerveuse depuis 3 mois. Un médecin consulté découvrit un goitre et institua un traitement aux extraits thyroïdiens. Le goitre grossit néanmoins, sans que la fatigue et l'état de nervosité s'améliorent. Ces derniers temps la malade a fréquemment l'impression d'étouffer.

— *Signes* : Température normale. Puls : 80/min. Tension artérielle : 158/90 mm Hg. Malade anxieuse. Doigts agités de tremblements fins.

Gros goitre diffus, sans nodules. Pas de ganglions palpables.

Cicatrices chirurgicales abdominales physiologiques.

Examens paracliniques :

— Formule sanguine : Hémoglobine : 13,8 gms ; hématocrite : 44 % ; globules blancs : 9 900, dont 68 % polynucléaires neutrophiles et 32 % lymphocytes.

— Analyse d'urines : Normale.

— Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Augmentation de volume diffuse et symétrique. Glande de consistance ferme. Chaque lobe thyroïdien mesure $5 \times 3 \times 2$ cm.

Opération : Hémithyroidectomie droite totale, lobectomie gauche partielle et isthmectomie.

Examen pathologique :

Surface de section pâle et caoutchouteuse.

Examen histologique : Struma lymphomatosa.

Evolution post-opératoire :

Malade très déprimée pendant plusieurs jours. Pas d'autres problèmes. Durée de l'hospitalisation : 11 jours (11 septembre au 21 septembre 1960).

• **OBS XX : M^{me} B. C...**, âgée de 30 ans

Anamnèse générale :

VIII^e pare. Appendicectomie, adénoïdectomie amygdalectomie, extraction de toutes les dents. Rhumes et angines fréquents. Obésité.

- *Symptômes* : Grosseur de 5 cm de diamètre découverte dans la partie antéro-médiane du cou il y a 2 mois. Son diamètre n'était plus que de 3 cm il y a 1 mois, pour augmenter à nouveau depuis, alors qu'un enrouement progressif s'installait. La malade est nerveuse, présente de la dyspnée d'effort et voit son appétit diminuer. Maux de gorge et toux sèche depuis 3 jours.
- *Signes* : Le côté droit du nez est enflé, mais non douloureux, et sans discoloration. L'examen de la gorge est négatif.
Goitre diffus et ferme, prédominant sur le lobe droit. Un nodule mesurant 3-4 cm de diamètre est palpable dans l'isthme thyroïdien.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Hémoglobine : 12 gms ; hématoците : 39 % ; globules blancs : 6 750, dont 53 % polynucléaires neutrophiles et 35 % lymphocytes.
- Analyse d'urines : Normale.
- Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.
- Radiographie du thorax : Négative.

Intervention chirurgicale :

Constatations de l'exposition de la glande thyroïde : Augmentation de volume diffuse du lobe droit et de l'isthme, n'intéressant qu'à un degré moindre le lobe gauche.

Opération : Hémi-thyroïdectomie droite totale avec transection de l'isthme. La dissection du lobe thyroïdien droit et de la trachée furent difficiles à cause de nombreuses adhérences fibreuses.

Examen pathologique :

Maladie de Hashimoto.

L'examen d'un ganglion lymphatique montre une lymphadénite chronique.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 6 jours (5 février au 10 février 1959).

• **OBS XXI : M^{me} R. L...**, âgée de 29 ans

Anamnèse générale :

Pyélonéphrite ou glomérulo-néphrite 20 ans avant son hospitalisation. Hépatite virale il y a 18 ans.

Intervention chirurgicale pour une rétroversion utérine.

Père décédé d'un cancer de l'estomac.

- *Symptômes* : Nerveuse, irritable, instable de caractère, sujette aux cauchemars depuis la mort de son père survenue il y a 5-6 ans. La malade mange énormément sans grossir. Une grosseur fut découverte dans le cou lors d'un examen médical de routine 1 an avant son hospitalisation.

- *Signes* : Pouls : 104/min. Tension artérielle 142/100 mm Hg. Anxieuse. Doigts étendus agités de tremblements fins. Réflexes tendineux vifs. Grosseur de la taille d'une noix (2 à 3 cm de diamètre), de contour régulier, de surface lisse, assez peu ferme, située dans l'isthme thyroïdien. Quelques ganglions lymphatiques cervicaux profonds sont palpables.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Hémoglobine : 14,1 gms ; hémocrite : 43 % ; globules blancs : 8 200, dont 54 % polynucléaires neutrophiles et 42 % lymphocytes.
- Analyse d'urines : Traces d'albumine.
- Réaction de Bordet-Wassermann : **Négative.**

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Masse isthmique s'étendant à la partie médiane des deux lobes.

Opération : Thyroïdectomie partielle bilatérale (les 3/4 du lobe gauche, l'isthme et les 2/3 du lobe droit) :

Examen pathologique :

Thyroïdite chronique prenant l'aspect caractéristique d'une strumite lymphomateuse en de nombreux endroits.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 6 jours (3 février au 8 février 1960).

• OBS XXII : M^{me} G. G..., âgée de 43 ans

Anamnèse générale :

Nombreuses parturitions. Nombreuses interventions chirurgicales pour colite ulcéreuse chronique, dont la première (colectomie + iléostomie) remonte à 22 ans, la dernière (dilatation d'une sténose rectale) à 12 ans avant son hospitalisation.

- *Symptômes* : Nodule découvert dans le lobe thyroïdien droit il y a 1 mois. Aucun symptôme accompagnateur.
- *Signes* : Petit nodule ferme dans le lobe thyroïdien droit. Pas de ganglions lymphatiques cervicaux palpables. Examen de l'abdomen négatif. Iléostomie fonctionnant de manière satisfaisante.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Hémoglobine : 12,8 gms ; hémocrite : 39 % ; globules blancs : 10 650, dont 62 % polynucléaires neutrophiles et 35 % lymphocytes.
- Analyse d'urines : Normale.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : un nodule mesurant 2 cm de diamètre est présent dans le lobe droit. Le restant de la glande thyroïde apparaît normal.

Opération : Hémi-thyroïdectomie droite subtotal.

Examen pathologique :

La portion de glande thyroïde extirpée pèse 15,5 gms.

Examen histologique : Goitre multinodulaire (certains nodules se présentant comme des adénomes folliculaires, d'autres comme des adénomes colloïdes) + strumite lymphomateuse. Il existe un foyer d'adénocarcinome papillaire bien différencié, visible à l'étude d'un seul champ microscopique (au fort grossissement).

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 7 jours (17 juillet au 23 juillet 1957). Sauf évidence de récurrence locale ou de métastase, aucun traitement supplémentaire chirurgical ou autre n'est envisagé.

• OBS XXIII : M^{me} F. M..., âgée de 44 ans

Anamnèse générale :

Myomectomie utérine pour nécrobiose d'un fibrome survenant durant une grossesse 10 ans avant l'hospitalisation de la malade. Bien réglée.

— *Symptômes* : Masse dans la partie antérieure du cou, qui augmente de volume depuis 2 mois. Cette augmentation de volume s'accompagne de l'apparition de douleurs locales spontanées et à la palpation.

— *Signes* : Tension artérielle : 110/80 mm Hg. Goitre diffus (glande thyroïde a triplé son volume normal), douloureux, nodulaire. Pas de ganglions lymphatiques régionaux palpables. Pas de déviation trachéale. Mouvements du cou quelque peu douloureux.

Examens paracliniques :

— Formule sanguine : Normale.

— Analyse d'urines : Traces d'albumine.

— PBI sanguin : Normal.

— Captation de l'iode radioactif : 14,4 % fixés au bout de 6 heures, 21,9 % au bout de 24 heures.

— Scintillographie thyroïdienne : Toute la glande apparaît nodulaire sans offrir de signes en faveur d'une dégénérescence maligne cependant.

Intervention chirurgicale :

Constatactions lors de l'exposition de la glande thyroïde : Augmentation de volume diffuse et symétrique. La glande est dure et l'existence de quelques calcifications intrathyroïdiennes n'est pas exclue. On peut palper quelques ganglions lymphatiques prétrachéaux.

Opération : Thyroïdectomie subtotale bilatérale.

Examen pathologique :

Examen extemporané per-opératoire : Portion de glande pâle et caoutchouteuse à surface de section jaunâtre et nodulaire. L'examen microscopique montre une infiltration lymphoïde diffuse comprimant un parenchyme thyroïdien très pauvre en substance colloïde. Des centres germinatifs sont reconnaissables de-ci, de-là, dans la masse lymphoïde. Le diagnostic de maladie de Hashimoto semble évident.

Coupes permanentes : Aspect granulomateux floride de toutes les sections de la glande thyroïde. On y reconnaît de nombreuses cellules géantes multinucléées,

du tissu fibreux et, de-ci, de-là, des traînées lymphocytaires et des plages de tissu lymphoïde où se trouvent quelques centres germinatifs.

En conclusion, il s'agit d'une thyroïdite chronique du type granulomateux et lymphocytaire.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 7 jours (1^{er} novembre au 7 novembre 1967).

• OBS XXIV : M^{me} M. R..., âgée de 37 ans

Anamnèse générale :

Appendicectomie. Opérée d'un kyste branchial sous-auriculaire droit 18 ans avant son hospitalisation.

— *Symptômes* : La malade est consciente du fait que son cou augmente de volume depuis 5 mois. Son tour de col s'est agrandi de 1 cm et demi en 3 mois, en même temps qu'apparaissaient la sensation d'avoir une boule dans la gorge lors de la déglutition, la sensation d'avoir le cou pris dans un étau, une dyspnée nocturne intermittente que la malade évite en dormant la tête soutenue par deux oreillers.

— *Signes* : Tension artérielle : 120/68 mm Hg.

Goitre diffus, non douloureux, prédominant sur le lobe droit. Plusieurs parties en paraissent nodulaires et un nodule assez bien délimité est nettement palpable dans le pôle inférieur du lobe thyroïdien gauche. Il n'y a pas de ganglions lymphatiques régionaux palpables.

Examens paracliniques :

— Formule sanguine : Hémoglobine : 9,6 gms ; Hématocrite : 32 % ; globules blancs : 6 600, dont 56 % polynucléaires neutrophiles et 42 % lymphocytes. (La malade reçut 1 litre de sang avant son opération.)

— Analyse d'urines : Normale.

— Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.

— PBI sanguin : 6,8 microgrammes %.

— Scintillographie thyroïdienne : Glande nodulaire, sans autres anomalies.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Augmentation de volume diffuse, prédominant sur le lobe droit. Nodularité généralisée, prédominante dans le lobe gauche.

Opération : Thyroïdectomie subtotale bilatérale + isthmectomie.

Examen pathologique :

Surface de section grisâtre, mouchetée, sans nodules bien définis.

Examen histologique :

— glande thyroïde : maladie de Hashimoto.

— ganglion lymphatique sus-isthmique : bénin.

Evolution post-opératoire :

Température entre 38° et 39° les deux premiers jours. Pas d'autres problèmes. Durée de l'hospitalisation : 6 jours (3 avril au 8 avril 1967).

• **OBS XXV : M^{me} A. S..., âgée de 47 ans**

Anamnèse générale :

Adénoïdectomie-amygdalectomie.

Curetage pour ménométrorragie 10 ans avant son hospitalisation, suivi de peu par une hystérectomie + salpingo-oophorectomie bilatérale + appendicectomie pour endométriose non confirmée par l'examen pathologique. Il fut signalé à l'époque que la malade avait des stigmates d'hypothyroïdisme et que son isthme thyroïdien était augmenté de volume.

- *Symptômes* : Obésité, cheveux rugueux et secs, ongles cassants attribués à un état d'hypothyroïdisme étaient déjà présents il y a 10 ans en même temps qu'un isthme thyroïdien augmenté de volume. Un nodule fut découvert dernièrement dans le lobe thyroïdien droit, lors d'un examen médical de routine.
- *Signes* : Température : 37,5°. Pouls : 84/min. Tension artérielle : 126/94 mm Hg. Peau sèche mais chaude.
Goitre diffus et dur contenant un nodule mesurant 2-3 cm de diamètre dans le lobe thyroïdien droit. Pas de déviation trachéale. Pas de ganglions lymphatiques régionaux palpables.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Normale, avec 9 900 globules blancs.
- Analyse d'urines : Normale.
- Calcium sanguin : 9,8 mg % ; phosphore sanguin : 3,2 mg %.
- Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.
- PBI sanguin : Normal.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Augmentation de volume diffuse et symétrique. Glande de consistance très dure, presque cartilagineuse. Nombreuses adhérences.

Opération : Lobectomie gauche totale, lobectomie droite partielle, isthmectomie. Chirurgie remarquablement peu sanglante considérant les nombreuses adhérences. Anesthésie générale. Mise en place d'un drain.

Examen pathologique :

Nombreuses bandes de tissu fibreux relativement acellulaire déformant l'architecture de la glande.

Infiltrats inflammatoires chroniques (lymphocytes et plasmocytes) très étendus. Le parenchyme thyroïdien présent montre des follicules à épithélium hyperplasié. En conclusion, il s'agit d'une thyroïdite chronique non spécifique.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes, à part le développement d'un sérome de la plaie qui finit par se résorber, la malade restant afebrile. Durée de l'hospitalisation : 11 jours (28 août au 7 septembre 1967).

• **OBS XXVI : M^{me} L. D...**, âgée de 37 ans

Anamnèse générale :

Nullipare. Hystérectomie + appendicectomie pour leiomyomatose utérine à la suite d'une hémorragie post-abortum du 3^e mois, un an avant son hospitalisation.

- *Symptômes* : Goitre découvert il y a un an, lors d'un examen médical de routine. Depuis lors, le volume du goitre n'a cessé de grandir par poussées successives. La malade se plaint d'une sensation de gorge serrée, d'une douleur irradiant vers l'oreille gauche, d'un enrouement relatif, de l'impossibilité de dormir à plat (orthopnée).
- *Signes* : Tension artérielle : 130/82 mm Hg.
Goitre diffus. Le lobe thyroïdien droit est irrégulier, son pôle inférieur étant franchement nodulaire. Pas de ganglions lymphatiques régionaux palpables.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Normale, avec 11 000 globules blancs.
- Analyse d'urines : Normale.
- Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.
- PBI sanguin : 5,9 microgrammes %.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Les pôles inférieurs des deux lobes sont nodulaires et durs, les nodules n'étant pas nettement délimités. Le restant de la glande thyroïde apparaît normal.

Opération : Thyroïdectomie subtotale bilatérale.

Examen pathologique :

Strumite de Hashimoto.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 6 jours (11 juillet au 16 juillet 1966). Revue 1 an plus tard, à l'occasion d'une oophorectomie bilatérale pour kystes ovariens ainsi que d'une salpingectomie gauche pour salpingite chronique. Elle était alors euthyroïdienne, sans évidence aucune d'une récurrence.

• **OBS XXVII : M^{me} E. L...**, âgée de 46 ans

Anamnèse générale :

Mastectomie radicale gauche pour cancer du sein, tous les ganglions lymphatiques axillaires examinés étant vierges de cancer. Thyroïdectomie des 2/3 pour maladie de Hashimoto, il y a 8-10 mois. Aux extraits thyroïdiens depuis.

- *Symptômes* : Continue de se plaindre d'une vague sensation de gêne au niveau de la région antéro-inférieure du cou qui lui paraît enflée.
- *Signes* : Cicatrice chirurgicale relativement récente mais parfaitement guérie, physiologique. Aucune évidence de récurrence. Quelques ganglions lymphatiques régionaux sont encore palpables.

Examens paracliniques :

- PBI sanguin : 5,4 microgrammes, comme lors de sa thyroïdectomie.

Traitement :

Conservateur (même traitement aux extraits thyroïdiens continué).

Examen pathologique :

Les coupes histologiques pratiquées lors de sa thyroïdectomie dans un autre hôpital de la ville furent revues et le diagnostic de maladie de Hashimoto confirmé.

Evolution :

....

La malade fut revue 1 an plus tard à l'occasion d'une hystérectomie vaginale + salpingo-oophorectomie bilatérale pour prolapsus utérin et hyperplasie glandulaire de l'endomètre. Elle était euthyroïdienne et ne se plaignait de rien, toujours aux extraits thyroïdiens.

• OBS XXVIII : M^{me} A. J..., âgée de 59 ans

Anamnèse générale :

Primipare. Hystérectomie + salpingo-oophorectomie gauche pour leiomyomes utérins 18 ans avant son hospitalisation. Appendicectomie. Adénoïdectomie-amygdalectomie. Traitée à l'iode pour « hyperthyroïdie » il y a environ 20 ans. Poussées d'hypertension artérielle depuis 10 ans, pour lesquelles elle prend des médicaments. Est allergique à la pénicilline.

— *Symptômes* : Découverte de nodules dans le côté gauche de son cou il y a 6 mois. Depuis, la malade se plaint de nervosité, de tremblements, de palpitations, de tachycardie, de boulimie, et d'amaigrissement. Elle fut mise aux antithyroïdiens de synthèse dans un passé récent en vue de la préparer à l'intervention chirurgicale.

— *Signes* : Température : 37 à 37,5°. Pouls : 96/min. Tension artérielle : 116/76 mm Hg. Souffle systolique précordial de moyenne intensité, deuxième bruit aortique plus fort que le premier. Fins tremblements des doigts.

Il n'a pas de goitre, mais le lobe thyroïdien gauche est nodulaire.

Examens paracliniques :

— Formule sanguine : Normale.

— Analyse d'urines : Normale.

— Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.

Euthyroïdienne d'après les examens de laboratoire pratiqués au dehors, avant son hospitalisation.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Glande atrophique contenant une structure « adénomateuse » dans le pôle inférieur de son lobe gauche.

Opération : Thyroïdectomie subtotale bilatérale + Isthmectomie (la lobectomie gauche étant presque totale).

Examen pathologique :

La surface de section du pôle inférieur du lobe gauche apparaît brillante et rouge foncé au niveau de l'induration mal circonscrite notée à la palpation. Examen histologique : zones macro et microfolliculaires, d'autres montrant des cellules de Hürthle. L'infiltration lymphocytaire est très étendue, les lympho-

cytes prenant une disposition pseudo-granulomateuse par endroits. Aucune dégénérescence maligne.

En conclusion, il s'agit d'une thyroïdite chronique du type Hashimoto.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 8 jours (11 juin au 18 juin 1968).

• OBS XXIX : M^{me} A. B., âgée de 40 ans

Anamnèse générale :

Hystérectomie + salpingo-oophorectomie bilatérale pour cancer du col utérin 10 ans avant son hospitalisation. Opérée pour obstruction intestinale. Cholecystectomie. Traitée médicalement pour un ulcère duodénal aigu il y a 8 ans.

— *Symptômes* : Goitre présent depuis quelque temps, s'accroissant depuis 3 à 4 mois. La malade se plaint de fatigue et présente une série de symptômes compatibles avec de l'hyperthyroïdie.

— *Signes* : Goitre diffus, quelque peu nodulaire.

Examens paracliniques :

— Formule sanguine : Normale.

— Analyse d'urines : Normale.

— Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.

— Captation de l'iode radio-actif : 40 % fixés au bout de 24 heures.

— Scintillographie thyroïdienne : Démontre un nodule mesurant 3 cm de diamètre dans le pôle inférieur du lobe droit, un autre nodule, plus petit, dans le pôle inférieur du lobe gauche.

— Radiographie du thorax : Négative.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Glande augmentée de volume dans son ensemble, de consistance assez molle. Des nodules sont présents dans les deux lobes.

Opération : Thyroïdectomie partielle bilatérale (les nodules et le parenchyme thyroïdien environnant).

Examen pathologique :

Examen du lobe thyroïdien droit : Strumite de Hashimoto avec des aggrégats épars de cellules d'Askanasy ou de Hürthle. Démonstration de petits ganglions lymphatiques péricapsulaires à caractère bénin.

Examen du lobe thyroïdien gauche : Maladie de Hashimoto.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 6 jours (7 février au 12 février 1968).

• OBS XXX : M^{me} A. C..., âgée de 41 ans

Anamnèse générale :

Jamais malade. Diabète dans la famille.

— *Symptômes* : Découverte d'une masse dans la partie antéro-inférieure du cou il y a 3 semaines, lors d'un examen de routine. Aucun symptôme.

- *Signes* : Masse nodulaire assez discrète, mesurant environ 3 cm de diamètre, dure et non douloureuse, située dans la partie antérieure du lobe thyroïdien droit. Pas de ganglions lymphatiques régionaux palpables.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Hémoglobine : 9,6 gms ; Hématocrite : 31 % ; globules blancs : 7 300, dont 70 % polynucléaires neutrophiles et 26 % lymphocytes.
- Analyse d'urines : Normales.
- Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.
- PBI sanguin supérieur à la normale, mais cet examen n'a pas de valeur, ayant été pratiqué à la suite d'une cholécystographie.
- Radiographies du cou et du thorax : Normales.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Le lobe droit est occupé presque entièrement par des structures « adénomateuses » mesurant 2-3 cm de diamètre chacune. On palpe une zone indurée dans la partie médiane du lobe gauche. Des ganglions lymphatiques prétachéaux sont palpables jusque dans le médiastin.

Opération : Lobectomie droite totale + lobectomie gauche partielle.

Examen pathologique :

Examen extemporané per-opératoire de ganglions lymphatiques prétrachéaux : caractère bénin.

Coupes permanentes de glande thyroïde : Struma lymphomatosa, avec démonstration de cellules d'Askanasy.

Evolution post-opératoire :

Température légèrement élevée jusqu'au 5^e jour. Pas d'autres problèmes. Durée d'hospitalisation : 7 jours (28 avril au 4 mai 1968).

• OBS XXXI : M^{me} M. M..., âgée de 50 ans

Anamnèse générale :

III^e pare. Hystérectomie il y a 5 ans. Opérée de la glande thyroïde pour maladie de Basedow 15 ans avant son hospitalisation, à la « Lahey Clinic ».

- *Symptômes* : 3 ans après avoir subi une thyroïdectomie pour maladie de Basedow, c'est-à-dire 12 ans avant son hospitalisation présente, un goitre réapparaît, tout d'abord sous la forme d'une petite voussure sur la droite de la ligne médiane dans la région antéro-inférieure du cou. Cette voussure n'a cessé d'augmenter lentement mais constamment de volume depuis. La malade se plaint d'être très fatiguée par moments, d'être nerveuse et sous tension. Dernièrement, sa voix commençait à se couvrir.
- *Signes* : Pouls : 74/min. Exophtalme.
Une petite masse ferme et rénitente est présente dans le lobe thyroïdien droit. Elle est indolore, à surface lisse et libre de tout nodule. Aucun ganglion lymphatique régional n'est palpable. La cicatrice chirurgicale en collier à la partie antéro-inférieure du cou est physiologique.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : normale.

— Analyse d'urines : Normale.

— Métabolisme basal : + 11.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Masse assez volumineuse, mesurant 6 cm de diamètre, occupant le lobe thyroïdien droit, très adhérente au bord droit de la trachée.

Opération : Lobectomie thyroïdienne droite.

Examen pathologique :

Adénome colloïde. Aucun signe de dégénérescence maligne. L'hépithélium folliculaire est éosinophile par endroits où le tissu interstitiel est envahi par des lymphocytes, donnant l'apparence d'une maladie de Hashimoto.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 9 jours (17 juillet au 25 juillet 1956).

• OBS XXXII : M^{me} M. B..., âgée de 55 ans

Anamnèse générale :

Fracture du crâne et de la base de la nuque à l'âge de 19 ans. Herniorraphie inguinale droite, appendicectomie, résection d'un kyste de l'ovaire, cholécystectomie. Ménopausée depuis 15 ans. Obèse.

— *Symptômes* : Porteuse d'un goitre depuis 10 ans. Aux extraits thyroïdiens depuis 2 ans. A cessé de prendre ces extraits thyroïdiens 3 semaines avant son hospitalisation. Se plaint d'une douleur dans le côté gauche du cou, d'enrouement depuis 2 mois.

— *Signes* : Température normale. Pouls : 76/min. Tension artérielle : 130/80 mm Hg.

Goitre diffus prédominant sur le lobe gauche. Aucun ganglion lymphatique régional n'est palpable.

La cicatrice chirurgicale épigastrique est légèrement douloureuse.

Examens paracliniques :

— Formule sanguine : Normale.

— Analyse d'urines : Normale.

— Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.

— Radiographie du thorax : Négative.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Le lobe gauche est très augmenté de volume et contient une première lésion « adénomateuse », assez volumineuse, située antérieurement, et s'étendant dans l'isthme au-delà de la ligne médiane où elle comprime la trachée, ainsi qu'une deuxième lésion « adénomateuse » située dans sa portion supéro-latérale. Le lobe droit contient un petit « adénome » s'étendant, lui aussi, au-delà de la ligne médiane et comprimant la trachée.

Opération : Thyroïdectomie subtotale bilatérale (80 % du lobe gauche et résection partielle du lobe droit).

Examen pathologique :

Struma lymphomatosa.

Evolution post-opératoire :

Température élevée durant quelques jours. Pas d'autres problèmes. Durée de l'hospitalisation : 9 jours (5 juillet au 13 juillet 1962).

• OBS XXXIII : M^{me} M. S..., âgée de 53 ans

Anamnèse générale :

Personne très anxieuse, souffrant d'hypertension artérielle d'origine neurogénique. Prend des euphorisants.

— *Symptômes* : Goitre + exophtalme modéré depuis 1 an et demi. Les investigations faites à l'époque montrèrent l'absence d'hyperfonctionnement thyroïdien. La malade revient pour un nouveau bilan, son état étant stationnaire. Aucun nouveau symptôme n'est apparu dans l'intervalle.

— *Signes* : Goitre diffus.

Examens paracliniques :

— PBI sanguin et captation de l'iode radioactif sont normaux.

— La scintillographie thyroïdienne montre un goitre multinodulaire.

— Un E.C.G. est normal.

Intervention chirurgicale :

Constatactions lors de l'exposition de la glande thyroïde : Glande augmentée de volume de manière diffuse, très distordue, étant partiellement rétrosternale et disséquant entre la trachée et l'œsophage du côté droit.

Opération : Thyroïdectomie subtotale (lobectomie droite totale, lobectomie gauche partielle et isthmectomie).

Examen pathologique :

Examen extemporané per-opératoire : Maladie de Hashimoto.

Coupes permanentes : Maladie de Hashimoto avec présence de cellules de Hürthle en de nombreux endroits. Foyers de métaplasie épithélio-squameuse.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 11 jours (9 janvier au 19 janvier 1968).

• OBS XXXIV : M^{me} L. G..., âgée de 38 ans

Anamnèse générale :

Adénoïdectomie amygdalectomie ; appendicectomie ; hystérectomie + salpingo-oophorectomie bilatérale 11 ans avant son hospitalisation. III^e pare. Deux attaques de R.A.A., la dernière il y a 10 ans. Souffre de cardiopathie rhumatismale pour laquelle la malade prenait de la digitaline jusque il y a 2 ans. Aurait une tendance à saigner facilement. Allergique à la pénicilline et à l'aspirine. A un fils asthmatique.

— *Symptômes* : Cou augmentant progressivement de volume depuis quelque temps (la présence d'un goitre n'était pas signalée lors de sa dernière hospitalisation, il y a 11 ans). La malade se plaint de crises d'étouffement et d'une dysphagie intermittente. Elle est nerveuse mais ne présente aucun autre symptôme de la série hyperthyroïdienne.

- *Signes* : Goitre multinodulaire, diffus.
Souffle systolique mitral d'intensité moyenne.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Hémoglobine : 13,2 gms ; hémocrite : 40 % ; globules blancs : 9 150, dont 56 % polynucléaires et 44 % lymphocytes ; plaquettes en nombre normal.
- Analyse d'urines : Normale, avec des traces de sucre.
- Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.
- Métabolisme de base : — 5.
- Radiographie du thorax, E.C.G. : Normaux.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Glande très volumineuse (8 à 10 fois son volume normal) et plutôt dure.

Opération : Thyroïdectomie subtotale (lobectomie droite totale, lobectomie gauche partielle et isthmectomie).

Examen pathologique :

Surface de section gris-rosâtre, homogène.

Examen extemporané per-opératoire : Maladie de Hashimoto.

Coupes permanentes : Thyroïdite chronique avec un degré avancé de fibrose. Ressemble assez à l'image d'une thyroïdite de Riedel, mais l'infiltration lymphocytaire marquée avec formation de follicules lymphatiques indique peut-être l'aboutissement final d'une maladie de Hashimoto, floride en son temps. Les ganglions lymphatiques examinés sont bénins.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 8 jours (24 septembre au 1^{er} octobre 1958).

• OBS XXXV : M^{me} A. S..., âgée de 43 ans

Anamnèse générale :

Primipare. Oophorectomie bilatérale ; appendicectomie. Mère goitreuse.

- *Symptômes* : Goitre nodulaire découvert il y a 6 mois lors d'un examen médical de routine. Le goitre augmente de volume depuis lors et la malade se plaint d'une sensation de compression du cou lors de la déglutition. Elle est nerveuse.
- *Signes* : Tension artérielle : 150/90 mm Hg.
Goitre visible, de caractère diffus. Un nodule de 3 cm de diamètre se trouve dans le pôle inférieur du lobe thyroïdien droit, un autre nodule mesurant 0,8 cm de diamètre dans le lobe gauche. D'autres nodules, plus petits, sont présents. Aucun ganglion lymphatique régional n'est palpable.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Normale.
- Analyse d'urines : Normale.
- Urée sanguine et glucose sanguin : Normaux.
- PBI sanguin : Normal.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Les mêmes qu'à l'examen clinique.

Opération : Thyroïdectomie subtotale bilatérale.

Examen pathologique :

Maladie de Hashimoto + adénome colloïde.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Reçut 10 gouttes de lugol 3 fois par jour, durant quelques jours. Durée de l'hospitalisation : 6 jours (29 septembre au 4 octobre 1957).

Revue un an plus tard, elle était franchement myxœdémateuse. Le métabolisme de base était à -29 , le PBI sanguin à 0,6 microgramme %. Formule sanguine, analyse d'urines, radiographie du thorax, E.C.G. et radiographies digestives étaient normales. Elle fut traitée avec succès. Revue 5 ans après cela, à l'occasion d'un granulome inflammatoire du sinus pyriforme droit, elle était euthyroïdienne, sans complaints. Le PBI sanguin était remonté à 4,3 microgrammes %. Il n'y avait pas de récurrence locale.

• OBS XXXVI : M^{me} M. F..., âgée de 74 ans

Anamnèse générale :

Toujours en bonne santé. Cholécystectomie.

— *Symptômes* : Goitre depuis un an, augmentant de volume progressivement.

— *Signes* : Goitre diffus très ferme, presque dur. Cancer suspecté.

Examens paracliniques :

Sans particularités.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Les mêmes qu'à l'examen clinique. Le goitre est volumineux.

Opération : Thyroïdectomie subtotale (lobectomie droite totale et lobectomie gauche subtotale).

Examen pathologique :

Struma lymphomatosa.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 8 jours (27 décembre 1960 au 3 janvier 1961).

• OBS XXXVII : M^{lle} J. P..., âgée de 19 ans

Anamnèse générale :

Toujours en bonne santé.

— *Symptômes* : Présence d'un goitre de durée indéterminée. Aucune évidence d'hyper ou d'hypofonctionnement thyroïdien.

— *Signes* : Goitre diffus et dur.

Examens paracliniques :

Sans particularités.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Semblables à celles faites à l'examen clinique.

Opération : Thyroïdectomie subtotale bilatérale, isthme inclus.

Examen pathologique :

Maladie de Hashimoto.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 5 jours (29 juillet au 2 août 1962).

• OBS XXXVIII : M^{me} H. T..., âgée de 43 ans

Anamnèse générale :

Hystérectomie + salpingo-oophorectomie bilatérale pour leiomyomes utérins, 3 mois avant son hospitalisation. Obésité.

— *Symptômes* : Des nodules furent découverts dans le pôle inférieur des deux lobes thyroïdiens, il y a 3 mois, lors de son hospitalisation pour hystérectomie. Elle fut mise aux extraits thyroïdiens, ce qui amena une diminution de la taille des nodules, mais entraîna aussi l'apparition de la sensation de gorge sèche, l'impression que quelque chose venait comprimer la trachée lors de la déglutition ou lors d'un accès de toux. Aucun indice d'hyper ou d'hypofonctionnement thyroïdien.

— *Signes* : Tension artérielle : 190/100 mm Hg. L'attention est particulièrement attirée par un nodule mesurant 1,5 cm de diamètre, situé dans le lobe thyroïdien droit. Aucun ganglion lymphatique régional n'est palpable.

Examens paracliniques :

— Formule sanguine : Hémoglobine : 9,8 gms ; hématocrite : 35 % ; globules blancs : 8 700, dont 54 % polynucléaires neutrophiles et 27 % lymphocytes.

— Analyse d'urines : Normale.

— Radiographie du thorax : Négative.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Augmentation de volume diffuse de la glande. Confirmation de la présence d'un nodule dans le pôle inférieur du lobe thyroïdien droit.

Opération : Thyroïdectomie subtotale. Anesthésie générale. Mise en place d'un drain.

Examen pathologique :

Struma lymphomatosa + adénome colloïde.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 6 jours (19 mars au 24 mars 1961).

• **OBS XXXIX : M^{me} E. M...**, âgée de 57 ans

Anamnèse générale :

Toujours en bonne santé.

- *Symptômes* : Cou enflé depuis un temps indéterminé, mais semble-t-il assez récent. Enrouement et quintes de toux intermittents.
- *Signes* : Goitre portant uniquement sur le lobe thyroïdien droit, où la palpation révèle des zones douloureuses.

Examens paracliniques :

- Les examens de routine sont tous normaux.
- La scintillographie thyroïdienne révèle un nodule froid dans le lobe thyroïdien droit.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Le lobe thyroïdien droit est augmenté de volume et induré, contenant deux nodules. Le lobe gauche apparaît normal.

Opération : Lobectomie thyroïdienne droite totale.

Examen pathologique :

Struma lymphomatosa.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 7 jours (24 juillet au 30 juillet 1962).

• **OBS XL : M^{me} D. J...**, âgée de 40 ans

Anamnèse générale :

Toujours en bonne santé.

- *Symptômes* : Aucun symptôme. Un nodule fut découvert dans son lobe thyroïdien droit, il y a quelque temps, lors d'un examen médical de routine. La malade n'est absolument pas consciente de la présence de ce nodule, même après sa découverte.
- *Signes* : La plus grande partie du pôle inférieur du lobe thyroïdien droit est remplacée par un nodule discret et ferme, mesurant 4 cm de diamètre.

Examens paracliniques :

- PBI sanguin : 5,7 microgrammes %.
- Captation-fixation de l'iode radioactif : 27 %.
- Scintillographie thyroïdienne : confirme l'existence d'un nodule assez volumineux dans le lobe thyroïdien droit.
- Radiographies du cou et du thorax : Normales.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Gros nodule dans le pôle inférieur du lobe thyroïdien droit, l'induration se prolongeant dans l'isthme au-delà de la ligne médiane. De nombreux ganglions lymphatiques mesurant 1 cm de diamètre sont palpables dans le côté droit du cou.

Opération : Thyroïdectomie subtotale (tout le lobe droit, l'isthme et la partie médiane du lobe gauche).

Examen pathologique :

Maladie de Hashimoto + Adénome macro et microfolliculaire. L'examen des ganglions lymphatiques extirpés montre leur caractère bénin.

Evolution post-opératoire :

Crise de tétanie le 3^e jour, sans doute secondaire à l'œdème post-opératoire. Une seule injection intra-veineuse de calcium suffit à l'enrayer. Il n'y eut pas d'autre crise ultérieurement. Aucun autre problème ne survint.

Durée de l'hospitalisation : 7 jours (23 mars au 29 mars 1968).

• OBS XLI : M^{me} E. P..., âgée de 58 ans

Anamnèse générale :

Toujours en bonne santé.

— *Symptômes* : Développement d'un goitre au cours des 7-8 ans précédant son hospitalisation. L'augmentation de volume s'est faite lentement, s'accompagnant de l'apparition progressive de symptômes de compression (enrouement, orthopnée).

— *Signes* : Goitre diffus.

Examens paracliniques :

— PBI sanguin : Normal.

— Captation de l'iode radioactif : 34,4 % fixés au bout de 6 heures, 44,5 % au bout de 24 heures (limite supérieure de la normale).

— Scintillographie thyroïdienne : Glande thyroïdienne augmentée de volume de manière diffuse, distordue, suggérant un goitre nodulaire.

Intervention chirurgicale :

Constatations à l'exposition de la glande thyroïde : Glande augmentée de volume dans son ensemble, donnant l'impression d'un goitre colloïde diffus.

Opération : Thyroïdectomie subtotale (lobectomie droite totale, résection du lobe gauche à 90 %). Anesthésie générale. Mise en place d'un drain.

Examen pathologique :

Infiltration lymphoïde étendue et diffuse, des centres germinatifs apparaissant par endroits. Les follicules thyroïdiens sont atrophiés et la substance colloïde très diminuée. En bref : struma lymphomatosa.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 5 jours (29 octobre au 2 novembre 1967).

• OBS XLII : M^{me} J. M..., âgée de 52 ans

Anamnèse générale :

Cholécystectomie pour une cholécystite aiguë récurrente, il y a 8 mois.

— *Symptômes* : Un goitre nodulaire de la taille d'un citron fut remarqué il y a 7 mois. Le goitre a augmenté de volume depuis, s'accompagnant de l'apparition de symptômes de compression (rougeur, rugosité et sensation douloureuse de la gorge), aggravés par les extraits thyroïdiens auxquels la malade

fut mise. La malade se plaint d'être nerveuse et éprouve des palpitations à l'énervement. A pris 5 kilogrammes en 6 mois.

— *Signes* : Tension artérielle : 160-180/100 mm Hg. Pâleur.

Gros goitre diffus, mais prédominant nettement sur le lobe thyroïdien droit ; visible à la déglutition. Le lobe gauche est de consistance plus dure. Aucun ganglion lymphatique régional n'est palpable.

Examens paracliniques :

— Formule sanguine : Normale.

— Analyse d'urines : Normale.

— Glucose sanguin : Normal.

— Calcium et phosphore sanguins : Normaux.

— Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.

— PBI sanguin : 6 microgrammes %.

— Radiographie du thorax : Négative.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Les deux lobes thyroïdiens sont augmentés de volume et uniformément nodulaires.

Opération : Thyroïdectomie subtotale (lobectomie droite totale et résection des 2/3 du lobe gauche). La dissection fut très hémorragique, nécessitant la transfusion d'un demi-litre de sang durant l'opération.

Examen pathologique :

Thyroïdite lymphocytaire chronique et diffuse (strumite de Hashimoto).

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. 10 gouttes de lugol furent données à la malade trois fois par jour, les deux premiers jours.

Durée de l'hospitalisation : 6 jours (30 novembre au 5 décembre 1967).

• OBS XLIII : M^{me} M. P..., âgée de 25 ans

Anamnèse générale :

Toujours en bonne santé.

— *Symptômes* : Renflement de la partie antérieure du cou + irritabilité et instabilité caractérielle depuis 2 ans et demi.

Elle fut mise aux antithyroïdiens de synthèse.

Apparition de symptômes de compression depuis 6 mois.

— *Signes* : Goitre diffus et symétrique.

Examens paracliniques :

Sans particularités.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Augmentation de volume diffuse et symétrique de la glande.

Opération : Thyroïdectomie subtotale (lobectomie droite totale + résection du lobe gauche à 50 %).

Examen pathologique :

Struma lymphomatosa.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 7 jours (27 mars au 2 avril 1962).

• **OBS XLIV : M^{me} B. D..., âgée de 45 ans**

Anamnèse générale :

Toujours en bonne santé.

— *Symptômes* : Aucun symptôme n'accompagnant l'augmentation de volume progressive du lobe thyroïdien gauche depuis 10 mois.

— *Signes* : Goitre du lobe thyroïdien gauche.

Examens paracliniques :

— Formule sanguine : Normale.

— Analyse d'urines : Normale.

— Réaction de Bordet-Wassermann : Négative.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Augmentation de volume diffuse du lobe thyroïdien gauche. Ce dernier apparaît de consistance plutôt molle, sans aucun nodule. Le lobe droit apparaît normal. Pas de ganglions régionaux palpables.

Opération : Hémithyroïdectomie gauche totale.

Examen pathologique :

Surface de section montre la présence d'un gros adénome.

Examen histologique : Goitre colloïde multinodulaire (multiples adénomes colloïdes) montrant des zones fibreuses, calcifiées et hémorragiques. Une forte infiltration lymphocytaire avec formation de follicules lymphoïdes est évidente en plusieurs endroits, imposant un diagnostic de maladie de Hashimoto.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 7 jours (28 juin au 4 juillet 1961).

Revue deux ans plus tard, à l'occasion d'une hystérectomie + salpingo-oophorectomie bilatérale + appendicectomie pour leiomyomes utérins, suivies d'une phlébite. Elle était euthyroïdienne et ne se plaignait d'aucun symptôme au niveau du cou où la cicatrice chirurgicale était physiologique et où la palpation ne révélait ni récurrence goitreuse, ni ganglions lymphatiques. Revue encore un an plus tard, à l'occasion d'une opération pour varices des membres inférieurs, elle était toujours euthyroïdienne et sans récurrence goitreuse.

• **OBS XLV : M^{me} D. M..., âgée de 41 ans**

Anamnèse générale :

Appendicectomie ; oophorectomie. Obésité.

— *Symptômes* : Le cou de la malade se mit à enfler il y a 4 ans à la suite d'un traumatisme de la région. Ce renflement persista, s'accompagnant de dys-

phagie. Enrouement, nervosité, palpitations et sueurs profuses s'ajoutèrent au tableau clinique, il y a 2 ans. La malade n'a pas maigri.

- *Signes* : Pouls 100/min. Tension artérielle : 150/80 mm Hg. Goitre diffus portant davantage sur le lobe thyroïdien gauche. Une masse mesurant 2 cm de diamètre est appréciée dans le pôle inférieur du lobe droit.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Normale, avec 10 200 globules blancs.
- Analyse d'urines : Normale.
- Glucose sanguin et test de tolérance au glucose : Normaux.
- PBI sanguin : 6,2 microgrammes %.
- Radiographie du thorax et E.C.G. : Normaux.
- Radiographies digestives : Normales.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Glande augmentée de volume dans son ensemble, de consistance ferme, contenant une masse distincte dans le pôle inférieur de son lobe droit.

Opération : Thyroïdectomie subtotale bilatérale (résection du lobe droit à 80 %, résection partielle du lobe gauche, isthmectomie).

Examen pathologique :

Surface de section blanc-jaunâtre, nodulaire et ferme.

Examen histologique : Maladie de Hashimoto.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 8 jours (27 février au 6 mars 1962).

Revue un an plus tard, à l'occasion d'une herniorrhaphie ombilicale. Elle était euthyroïdienne avec un PBI sanguin de 6,4 microgrammes %. Elle ne se plaignait de rien. La palpation du cou montrait une cicatrice chirurgicale physiologique, et ne révélait ni récurrence goitreuse, ni ganglions lymphatiques.

• OBS XLVI : M^{me} E. D..., âgée de 61 ans

Anamnèse générale :

Toujours en bonne santé.

- *Symptômes* : Masse dans la partie antéro-inférieure du cou apparue il y a 3 mois, s'accompagnant d'une sensation d'étranglement à l'effort.
- *Signes* : Tuméfaction discrète mais ferme, de la taille d'une demi-noix, présente dans la glande thyroïde, tout de suite à droite de la ligne médiane.

Examens paracliniques :

- Formule sanguine : Normale.
- Analyse d'urines : Normale.
- Radiographie du cou : Pas de déviation trachéale.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Glande pas très volumineuse, de consistance plus ferme que normalement par endroits. Nodule assez mal délimité dans la partie antérieure du lobe droit, mordant sur l'isthme.

Opération : Thyroïdectomie partielle bilatérale (isthmectomie et résection partielle des deux lobes, incluant la tuméfaction décrite ci-dessus).

Examen pathologique :

Maladie de Hashimoto.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 8 jours (12 novembre au 19 novembre 1956).

Par la suite la malade développa une pancréatite chronique, du diabète et de l'insuffisance cardiaque. Elle devait succomber à un épisode d'insuffisance cardiaque compliquée d'une broncho-pneumonie, 5 ans après son opération pour maladie de Hashimoto.

• OBS XLVII : M^{lle} M.-J. B..., âgée de 33 ans

Anamnèse générale :

Toujours en bonne santé.

— *Symptômes* : Tuméfaction dans la partie antéro-inférieure du cou depuis 6 mois, augmentant lentement de volume depuis.

Aucun symptôme accompagnateur.

— *Signes* : Goitre du lobe thyroïdien droit, contenant une zone indurée mesurant environ 2 cm de diamètre.

Examens paracliniques :

Sans particularités.

Intervention chirurgicale :

Constatations lors de l'exposition de la glande thyroïde : Le lobe droit est augmenté de volume et très adhérent aux muscles le recouvrant. Il contient une masse plus ferme, mesurant environ 2 cm de diamètre.

Opération : Hémithyroïdectomie droite subtotala (presque totale).

Examen pathologique :

Glande à surface irrégulière, entourée d'une fausse capsule de tissu conjonctif fibreux. La surface de section est granuleuse et glaireuse, montrant de petits nodules bien délimités, et contenant de la substance colloïde en son centre.

Examen histologique : Fibrose interstitielle poussant des bandes irrégulières dans le parenchyme thyroïdien dont les follicules apparaissent normaux. Infiltration lymphocytaire sévère avec formation de nombreux follicules lymphoïdes. En conclusion, image de thyroïdite chronique, peut-être maladie de Hashimoto.

Evolution post-opératoire :

Sans problèmes. Durée de l'hospitalisation : 8 jours (28 février au 7 mars 1966).

COMMENTAIRES

Série de 47 malades s'étendant sur une période de 8 ans (juillet 1955 à juin 1968).

La confirmation histologique du diagnostic fut obtenue dans tous les cas.

Aire géographique

La série provient du « Springfield Hospital », à Springfield dans le Massachusetts, aux Etats-Unis. La majorité des malades est par conséquent originaire du Nord-Est des Etats-Unis et de la province canadienne du Québec.

Age

De 8 à 74 ans.

— Age moyen : 43,25 ans, ce qui fait un âge moyen plus jeune que celui de 50-60 ans retrouvé dans la plupart des statistiques analysées.

Fractionnement des âges :

0 - 10 ans	1 cas
10 - 30 ans	6 cas
30 - 50 ans	26 cas
50 - 70 ans	14 cas
> 70 ans	1 cas

Sexe

Tous les malades sont du sexe féminin.

Toutes ces femmes sont de race caucasienne à l'exception d'une négresse (cas n° 18).

Antécédents personnels

1) Maladies de la glande thyroïde

a) Un goitre d'une durée supérieure à 6 mois est présent chez 15 malades (1/3): une malade a son goitre depuis plus de 10 ans, 2 de 5 à 10 ans, 4 de 2 à 5 ans et 8 de 6 mois à 2 ans.

Un goitre de durée indéterminée existe chez 4 malades.

b) MALADIE DE BASEDOW.

Elle est retrouvée chez 2 malades.

Une malade (cas n° 31) eut une thyroïdectomie pour « maladie de Basedow » 15 ans auparavant, un goitre étant réapparu 3 ans après l'opération.

Une autre malade (cas n° 28) fut traitée par l'iode pour des signes d'hyperthyroïdie 20 ans auparavant.

c) MALADIE DE HASHIMOTO.

Elle est retrouvée chez 2 malades.

Une malade (cas n° 27) eut une thyroïdectomie des 2/3 pour un goitre de Hashimoto quelques mois auparavant.

Une autre malade (cas n° 17) eut une thyroïdectomie subtotale pour maladie de Hashimoto 9 ans auparavant, un goitre étant réapparu 2 ans 1/2 après l'opération.

2) Autres maladies

a) MALADIES AUTO-IMMUNES.

Maladies du collagène :

Aucune PCE n'est retrouvée, mais le cas n° 34 eut deux attaques de RAA, la dernière 10 ans auparavant, avec séquelles cardiaques.

Le cas n° 14 présente une tuméfaction douloureuse intermittente au-devant de l'oreille gauche depuis des années, sans cause apparente. Ceci pourrait représenter une fibrosite atypique.

Le cas n° 22 avait subi une colectomie totale plus iléostomie pour une colite ulcéreuse, 22 ans auparavant.

Maladies des glandes endocrines :

— Diabète sucré : Le cas n° 2 fut traité aux sulfamides hypoglycémifiants pendant 6 mois, 4 ans auparavant.

Hépatite épidémique :

Un ictère catarrhal est retrouvé chez 2 malades, les cas n°s 6 et 26.

b) MALADIES DIVERSES.

Maladies allergiques :

Elles sont retrouvées chez 2 malades.

Le cas n° 28 est allergique à la pénicilline.

Le cas n° 34 est allergique à la pénicilline et à l'aspirine.

Affections respiratoires :

Des rhumes fréquents sont signalés chez 2 malades, les cas n°s 2 et 20, ce dernier ayant des maux de gorge en plus.

Affections cardio-vasculaires :

Une seule malade, le cas n° 28, souffre d'hypertension artérielle essentielle depuis 10 ans.

Une cardiopathie rhumatismale avec souffle systolique mitral existe chez le cas n° 34.

Affections rénales :

Une malade, le cas n° 21, semble avoir eu un épisode de gloménulonéphrite 20 ans auparavant.

Affections digestives :

Une malade, le cas n° 22, fut soignée médicalement pour un ulcère aigu du duodénum 8 ans auparavant.

Une malade, le cas n° 4, était traitée pour diverticulose du côlon. Quatre malades eurent une cholécystectomie.

Affections gynécologiques :

Une malade, le cas n° 27, eut une mastectomie radicale gauche curative pour cancer du sein, plusieurs années auparavant.

Une malade, le cas n° 29, eut une hystérectomie totale avec salpingo-oophorectomie bilatérale pour un cancer utérin, 10 ans auparavant.

Cinq malades eurent une hystérectomie pour leiomyomes de quelques mois à plusieurs années auparavant, les cas n°s 3, 17, 26, 28 et 38.

Une malade, le cas n° 23, eut une myomectomie pour nécrobiose durant une grossesse, 10 ans auparavant.

Enfin, trois malades eurent des oophorectomies pour kystes, les cas n°s 6, 12 et 32, ce dernier pour une torsion de kyste, 10 ans auparavant.

Troubles neuro-psychiques :

Une malade, le cas n° 15, souffrait de migraines répondant à l'ergot de seigle.

Une malade, le cas n° 33, souffrait d'une forme sévère d'anxiété avec hypertension artérielle neurogénique.

Antécédents familiaux (aux dires des malades)

1) Maladies de la glande thyroïde

La mère du cas n° 10 fut opérée deux fois pour une tumeur folliculaire de la glande thyroïde (adénome, adénocarcinome ?).

La mère du cas n° 35 avait un goitre.

2) Autres maladies

a) DIABÈTE SUCRÉ :

Il est retrouvé chez les membres de la famille de 4 malades.

Le frère du cas n° 2, seule malade de la série ayant des antécédents personnels de diabète, est traité à l'insuline.

La sœur du cas n° 11 mourut d'un diabète à l'âge de 34 ans.

La mère du cas n° 15, malade chez laquelle un diabète devait être découvert au cours de son hospitalisation pour goitre de Hashimoto, souffrait d'un diabète depuis l'âge de 30 ans.

Des cas de diabète sont signalés dans la famille du cas n° 30.

b) CANCERS :

Ils sont retrouvés chez 2 membres de la famille de 2 malades.

Le père du cas n° 21 mourut d'un cancer de l'estomac.

La mère du cas n° 18 mourut d'un cancer du poumon.

c) MALADIES ALLERGIQUES :

Le fils du cas n° 34, lui-même allergique à la pénicilline et à l'aspirine, est asthmatique.

d) AFFECTIONS CARDIAQUES :

Les 2 frères du cas n° 11 sont cardiaques, l'un des deux étant mort des suites de son affection à l'âge de 55 ans.

Causes déclenchantes

A l'exception peut-être du cas n° 2 qui présentait des rhinopharyngites fréquentes, un épisode de maux de gorge se situant 3 mois avant l'apparition du goitre, aucun facteur déclenchant précis n'est retrouvé chez les malades de la série.

Le goitre classique n'est rencontré que chez 12 malades (25,5 %), et encore l'un d'entre eux se révéla-t-il nodulaire à l'examen opératoire.

Caractères du goitre

CARACTERES DU GOITRE	Nombre de malades	DUREE DU GOITRE						
		Indet.	2-6 sem.	2-6 mois	6 m. à 2 ans	2 à 5 ans	5 à 10 ans	10 ans
GOITRES LISSES								
G. classiques :	12	2	1	3	3	2	1	
G. diffus et symétriques	7	1		1	3	1	1	
G. diffus et asymétriques	5	1	1	2*		1		
G. limités à un lobe mais homogènes	4	1		1	1			1
GOITRES NODULAIRES								
G. multinodulaire classique, diffus avec nodules bilatéraux	9	1	1	5	2			
G. plurinodulaire diffus avec un ou plus. nodules limités à un lobe	8	1	1	3**	3***			
G. limité à un lobe avec format. uni ou plurinod.	2		1	1				
Formation uni ou multinod. sans goitre (9 formations uninodulaires)	12			11		1		
TOTAL :	47	5		28	9	3	1	1

* Dont un était présent sous la forme diffuse et symétrique depuis 5-10 ans.

** Dont 2 étaient présents sous la forme diffuse et symétrique de 6 mois à 2 ans.

*** Dont un était présent sous la forme diffuse et symétrique de 2 à 5 ans.

Le goitre limité à un lobe mais homogène existe chez 4 malades (8,5 %). L'opération révéla des nodules chez tous les quatre.

Les goitres uni ou plurinodulaires se voient chez 19 malades (40,4 %).

Les formations uni ou plurinodulaires au sein d'une glande thyroïde non augmentée de volume se manifestent chez 12 malades (25,5 %).

Les formes nodulaires représentent par conséquent 65,9 % des cas, les formes asymétriques et les formes nodulaires 74,4 % des cas, chiffres bien supérieurs à ceux admis dans les traités classiques.

Sur les 31 malades présentant des formations nodulaires, la taille des nodules est indiquée chez 20 d'entre eux, variant de moins d'un centimètre (1 cas) à 5-10 centimètres (1 cas où la formation nodulaire représente d'ailleurs plutôt un groupe de nodules mal délimités les uns par rapport aux autres qu'un nodule unique). Il y a 10 cas à nodules de 1 à 2 cm, 4 cas à nodules de 2 à 3 cm et 4 cas de nodules de 3 à 5 cm.

Aucune conclusion ne peut être tirée d'une étude comparative entre la taille des nodules et la durée connue de leur présence :

Taille	Nombre de cas	DUREE DE LEUR PRESENCE				
		2 à 6 semaines	2 à 6 mois	6 mois à 2 ans	2 à 5 ans	5 à 10 ans
1 - 2 cm	10	8			2	
2 - 3 cm	4	1	2			1
3 - 5 cm	4	3		1		
5 - 10 cm	1	1				

La durée connue de leur présence dépend en effet des manifestations cliniques qui ne dépendent pas tellement de leur taille que de leur localisation en superficie (assez rapidement palpables et même visibles), en profondeur près de l'axe trachée-œsophage (symptômes de compression $\pm$ intenses et $\pm$ rapides), ou au sein de la glande (longtemps silencieux).

Symptômes et formes cliniques

Asymptomatiques : 12 des 47 malades.

Symptomatiques : 35 des 47 malades, dont 18 développèrent leurs symptômes en même temps que le goitre, alors que les symptômes suivirent l'apparition du goitre de 1 mois à 11 ans (moyenne : 33,4 mois) chez 15 autres et précédèrent l'apparition du goitre de 9 à 12 mois chez les 2 restant.

Voyons ces symptômes par catégories et par ordre de fréquence.

1) Signes de compression

Sans parler de la gêne dans la région antéro-inférieure du cou qui accompagne pratiquement tous les goitres, une gorge sèche avec quintes de toux fréquentes, de l'enrouement, de la dyspnée d'effort, de l'orthopnée, une impression d'étouffement imminent, de la dysphagie, des douleurs irradiant vers le cou, les mâchoires, les épaules et les bras existent en combinaisons diverses ou à l'état isolé chez 17 des malades de la série (36,1 %). Nervosité, appréhension, anorexie et asthénie s'expliquent aisément dans ces cas là.

2) Signes de la série hyperthyroïdienne et formes hyperthyroïdiennes

La perte de poids, la boulimie sans augmentation de poids, l'intolérance à la chaleur, des sueurs accrues, des palpitations, des tremblements fins des extrémités tendues sont tous retrouvés, le plus souvent à l'état isolé, chez 9 malades de la série, presque toujours associés à la nervosité, l'irritabilité, l'anxiété, la fatigue. L'un de ces malades, le cas n° 33, présentait de l'exophtalmie apparue 1 an 1/2 auparavant en même temps que le goitre et des épisodes d'anxiété aiguë avec poussées hypertensionnelles passagères. Mais tous ces signes, s'ils témoignent bien d'une hypersécrétion de TSH, ne sont le plus souvent pas liés à un état thyrotoxique véritable, ce dont les épreuves fonctionnelles de la glande thyroïde viennent nous convaincre. En fait, une seule malade du groupe, le cas n° 2, est une vraie hyperthyroïdienne avec un cholestérol sanguin à 152 mg % (extrême limite inférieure de la normale), et un BEI à 8,8 mcg %, ce qui est franchement dans la zone thyrotoxique (valeurs normales : 3,2 à 6,5 mcg %). Il s'agit là d'une jeune personne de 21 ans dont le goitre, présent depuis 1 an 1/2-2 ans, se mit à augmenter de volume 5 mois auparavant, perte de poids, fatigue, anorexie et malaise général s'installant 1 mois plus tard. En fouillant l'interrogatoire on apprit qu'elle était maigre, fatiguée, irritable et intolérante à la chaleur depuis de nombreuses années.

Il est à remarquer que 3 des 9 malades à symptomatologie hyperthyroïdienne ont moins de 30 ans et que l'âge moyen du groupe est de 38,3 ans, de 5 ans inférieur à l'âge moyen des malades de la série, ce qui est en concordance avec les observations faites par d'autres. De plus, les goitres de ces 9 malades sont d'évolution récente, 2 ans au plus, les symptômes survenant en moyenne 8,7 mois après l'apparition du goitre contre 33,4 mois pour l'ensemble de la série.

Trois malades sont intéressants à étudier du point de vue du problème de diagnostic différentiel existant entre maladie de Basedow et la maladie de Hashimoto :

Le cas n° 43 développa un goitre avec signes de la série hyperthyroïdienne quelques 2 ans 1/2 auparavant. A quelque temps de là, le médecin traitant fit le diagnostic clinique de maladie de Basedow et mit la malade aux antithyroïdiens de synthèse. Six mois avant son hospitalisation, la malade montra des signes de compression, de l'irritabilité et de l'instabilité émotionnelle accompagnant un accroissement de volume du goitre. L'examen histologique de la pièce opératoire fit la preuve qu'il s'agissait d'une maladie de Hashimoto. Il semble bien qu'on puisse rendre les antithyroïdiens de synthèse responsables de cette aggravation d'une maladie de Hashimoto ayant débutée sous la forme hyperthyroïdienne.

Le cas n° 31 fut opéré pour « maladie de Basedow » 15 ans auparavant. Trois ans après la thyroïdectomie, une masse thyroïdienne réapparut à droite de la trachée, augmentant lentement de taille depuis. Fatigue, nervosité, irritabilité et changements de voix survinrent peu de temps avant son hospitalisation, l'exophtalmie restant inchangée depuis l'intervention chirurgicale. Le MB s'établit à + 11 % et l'examen histologique révéla un adénome colloïde au milieu des lésions typiques d'une maladie de Hashimoto. Il est probable que le goitre initial représentait lui aussi une forme hyperthyroïdienne de la maladie de Hashimoto et non pas une maladie de Basedow. L'intervention initiale aura précipité l'évolution de la maladie, l'involution d'un adénome fonctionnel de compensation témoignant de la progression d'une hypothyroïdie encore latente.

Enfin le cas n° 28 se présentait avec un lobe thyroïdien gauche nodulaire s'accompagnant de nervosité, de tachycardie, de palpitations, de tremblements, d'une perte de poids malgré augmentation de l'appétit. Elle avait été traitée à l'iode (I_2) 20 ans auparavant pour hyperthyroïdie. Elle fut mise aux antithyroïdiens de synthèse et opérée, dès l'état euthyroïdien obtenu. Les lésions de maladie de Hashimoto décrites à l'examen histologique pourraient très bien n'être qu'une apparence consécutive au traitement et à l'évolution prolongés d'une maladie de Basedow et l'épisode actuel ne représenter qu'une flambée récurrente de cette maladie. L'erreur de diagnostic est d'autant plus vraisemblable que les antithyroïdiens de synthèse administrés seuls à une malade lors d'un à-coup évolutif d'une maladie de Hashimoto pris pour un Basedow aggravent les symptômes de la maladie au lieu de les réduire comme ce fut le cas chez cette malade. Il pourrait néanmoins s'agir d'un cas d'association entre les deux maladies.

3) Signes de la série hypothyroïdienne et formes hypothyroïdiennes

Une certaine apathie, un teint pâle avec traits empâtés, de l'obésité, des cheveux secs, des ongles cassants, des troubles de menstruation, des seins atrophiques, une constipation chronique, sont évidents à l'état isolé ou combiné chez 2 malades de la série, le laboratoire confirmant l'insuffisance de la fonction thyroïdienne. L'une des malades montre un cholestérol sanguin à 250 mg % et un PBI à l'extrême limite inférieure de la normale, à savoir 4 mcg % (valeurs normales de 4 à 8 mg %), l'autre un PBI normal, d'autres paramètres n'ayant pas été mesurés. La valeur du PBI étant en général élevée chez les malades porteurs d'un goitre de Hashimoto qui sont euthyroïdiens, à cause des erreurs innées du métabolisme hormonal provoquant une captation d'I₁₃₁ élevée un transit iodé intrathyroïdien accéléré et la présence de nombreuses iodoprotéines non hormonales dans la circulation générale, la constatation d'un PBI simplement normal ou à plus forte raison à la limite inférieure de la normale indique un état hypothyroïdien avec BEI effondré, la discordance PBI-BEI étant fréquemment > 2 mcg % dans cette maladie.

Les épreuves fonctionnelles de la glande thyroïde sont d'ailleurs seules capables d'éliminer le diagnostic d'un état hypothyroïdien associé, les signes cliniques étant souvent trop discrets pour être décelables à tout examen qui n'est pas des plus attentifs et des plus minutieux. C'est ainsi qu'un tel état d'hypothyroïdie fut découvert chez 4 autres malades où l'examen clinique ne le fit guère soupçonner : un PBI à la limite inférieure de la normale chez une malade n'ayant que des symptômes généraux d'ordre neuro-végétatif et chez une autre se présentant avec des signes de compression ; un MB à -10 % (limite inférieure de la normale) chez une malade souffrant de signes de compression dus à un goitre de Hashimoto récurrent et qui avait subi une thyroïdectomie subtotale pour maladie de Hashimoto 9 ans auparavant (cas n° 17) ; un cholestérol sanguin à 480 mg % et un bas voltage généralisé du tracé de l'E.C.G. chez une malade asymptomatique chez qui l'on découvrit un diabète durant son séjour à l'hôpital.

L'âge moyen de ces 6 malades est de 46,7 ans, de 3 ans supérieur à celui des malades de la série, et leurs goitres d'évolution plus ancienne que la moyenne de celle des goitres de la série entière. Ceci correspond évidemment aux observations faites par d'autres et aux données classiques.

Le cas n° 17 offre un exemple intéressant de la progression très lente de certaines maladies de Hashimoto. Neuf ans après une thyroïdectomie subtotale pour goitre de Hashimoto non suivie de l'insti-

tution d'un traitement aux extraits thyroïdiens, 6 ans 1/2 après la survenue d'un goitre récurrent et 2 mois après l'installation de signes de compression cette malade ne présente aucun signe de la série hypothyroïdienne à l'exception d'une obésité dont l'étiologie peut être différente. Même le MB à — 10 % est encore considéré comme étant à la limite inférieure de la normale et n'indique qu'une hypothyroïdie latente.

4) Signes généraux d'ordre neuro-végétatif

Ils sont mis en évidence chez 3 malades de la série apparaissant 12 à 13 mois avant le goitre chez l'une d'entre elles, immédiatement après que le médecin leur ait parlé de sa découverte d'un goitre ou d'un nodule thyroïdien chez les 2 autres, et consistent en nervosité, instabilité émotionnelle et impression de corps étranger ou d'arrêt salivaire lors de la déglutition dans la région de la glande thyroïde.

5) Signes infectieux et formes à début infectieux

Une seule malade, le cas n° 23, présentait un goitre évoluant depuis 2 mois s'accompagnant de douleurs spontanées et à la palpation, les douleurs étant exacerbées par les mouvements de la tête. Le protocole histologique mentionne la possibilité d'une maladie de Hashimoto, mais le caractère granulomateux dominant des lésions paraît exclure le diagnostic d'une thyroïdite subaiguë constituant une forme de début de la maladie de Hashimoto et faire de ce cas une thyroïdite de de Quervain.

Examens paracliniques

1) Epreuves fonctionnelles de la glande thyroïde

La captation de l'I₁₃₁, le PBI et le BEI furent déterminés chez la plupart des malades de la série. Ils permettent de confirmer ou d'infirmer un état d'hyperthyroïdie associé, de confirmer ou de révéler un état d'hypothyroïdie associé.

Leurs résultats sont généralement discordants, conséquence des diverses erreurs innées du métabolisme hormonal qui existent dans la maladie. Ainsi les cas de la fille de 8 ans parfaitement euthyroïdienne et asymptomatique ayant une captation de l'I₁₃₁ et un PBI aux limites supérieures de la normale, et de deux autres malades ne présentant que quelques signes de compression, le PBI de l'un étant dans la zone hyperthyroïdienne la fixation de l'I₁₃₁ de l'autre étant à l'extrême limite supérieure de la normale (34,4 % et 44,5 %).

La scintillographie ou cartographie thyroïdienne fut pratiquée chez 9 malades de la série. Elle suggéra la présence de plusieurs nodules dans les goitres des cas n^{os} 33 et 41 cliniquement diffus et symétriques, mais l'opération ne révéla qu'une glande distordue obstruant partiellement trachée et œsophage du côté droit pour le premier, un goitre colloïde diffus pour le second. Les cas n^{os} 8 et 39, à goitres cliniquement homogènes et limités à un lobe, se virent affublés de 2 nodules froids dans le lobe goitreux et de 2 nodules pas entièrement froids dans le lobe apparemment normal pour le premier, d'un nodule froid pour le second. L'opération mit en évidence un isthme et un lobe controlatéral normaux dans le 1^{er} cas, 2 nodules dans le 2^e cas. Le cas n^o 40 où l'examen clinique révéla un nodule unique dans une glande autrement non augmentée de volume vit ce nodule confirmé par la cartographie et l'opération. Dans les cas n^{os} 7, goitre nodulaire limité à un lobe, 23, 24 et 29, goitres diffus multinodulaires, la scintillographie détecta des nodules froids dans le lobe goitreux du premier, des nodules fonctionnels dans les 2 lobes des trois autres, résultats que confirma l'opération.

Cette technique peut donc être utile pour détecter des nodules inapparents à l'examen clinique, surtout dans les goitres asymétriques apparemment non nodulaires, mais les causes d'erreur sont nombreuses, aussi bien dans le sens positif que dans le sens négatif. Ceci est en contradiction avec les constatations de la plupart des auteurs qui attribuent à la cartographie une grande fidélité dans la reproduction des nodules thyroïdiens et n'est peut-être que le reflet d'une mauvaise technique scintillographique propre à l'hôpital. Quant à la différenciation entre nodules froids et chauds en vue d'éliminer un cancer préopératoirement, elle n'a pas de valeur pratique.

2) Examens radiologiques

L'examen radiologique du cou permet de voir une déformation de la partie droite du contour de la trachée cervicale dans sa partie inférieure, due à la pression extrinsèque du goitre dans le cas n^o 11 qui présentait des symptômes de compression. A l'opération, le lobe droit contenait la formation nodulaire la plus importante et encerclait la trachée postérieurement.

3) Les examens sanguins généraux

Numération — formule sanguine : Trois malades, les cas n^{os} 24, 30 et 38, se présentent avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10 gms, respectivement 9,6-9,6 et 9,8, un hématoците légèrement abaissé,

respectivement 32 %, 31 % et 35 %, un nombre normal de globules blancs, respectivement 6 000, 7 300 et 8 700. Il s'agit là d'anémies hypochromes banales, sans doute ferriprives dont l'investigation ne fut pas poussée.

Une lymphocytose relative sans leucocytose existe dans les cas n^{os} 1, 16 et 17, montant respectivement 50 %, 47 % et 57 % de lymphocytes contre 44 %, 47 % et 41 % de polynucléaires neutrophiles.

Une leucocytose modérée est démontrée dans les cas n^{os} 9, 12, 22, 26 et 45 ayant respectivement 11 000, 12 100, 10 650, 11 000 et 10 200 globules blancs.

— Urée sanguine et glucose sanguin sont normaux sauf dans un cas chez qui un diabète fut découvert durant son hospitalisation.

— La V.S. ne fut mesurée que dans le cas n^o 7, asymptomatique, où elle est égale à 22 (valeur normale : 0 — 20).

— Tests de flocculation et électrophorèse sérique ne furent pas pratiqués. Il faut bien dire que si l'élévation des gammaglobulines et de la V.S. et la perturbation des tests de flocculation accompagnent la plupart des cas de maladie de Hashimoto, ils n'ont par contre aucune valeur diagnostique.

4) La recherche des auto-anticorps antithyroïdiens

Elle ne fut entreprise chez aucun des malades de la série pour plusieurs raisons. Les différentes techniques ne furent pas à la disposition de l'hôpital avant 1960 ce qui exclut les cas antérieurs. Leur valeur diagnostique étant assez mince et le prix de revient assez élevé d'une part, la plupart des malades étant privés, c'est-à-dire payants, d'autre part, les chirurgiens ont préféré renoncer à leur emploi dans les cas postérieurs à 1960.

Maladies associées

1) Maladies de la glande thyroïde

a) MALADIE DE BASEDOW.

Il n'y a aucun cas de maladie de Basedow associée dans cette série, à moins de considérer le cas n^o 28 comme tel plutôt que d'en faire un Basedow pur et simple (cf. paragraphe « signes de la série hyperthyroïdienne »).

b) ADÉNOMES ET CANCERS THYROÏDIENS.

Le faux adénome ou adénome colloïde est mis en évidence 4 fois, dans les cas n^{os} 18, 31, 35 et 38, en plus des 2 malades, les cas n^{os} 22 et 44, en hébergeant dans leurs goîtres multinodulaires.

L'adénome vrai, macro ou microfolliculaire est rencontré 3 fois, dans les n°s 4 (adénome microfolliculaire), 12 (adénome macrofolliculaire) et 32 (deux adénomes, l'un macrofolliculaire, l'autre foetal).

Un cancer papillaire occulte indubitable est détecté dans le cas n° 22 porteur d'un goitre multinodulaire.

Le cas n° 8, montrant des aires calcifiées avec ossification locale dans son lobe gauche, eut une hémithyroïdectomie totale gauche ainsi qu'une isthmectomie et lobectomie droite subtotala malgré l'aspect apparemment normal de l'isthme et du lobe droit, l'examen extemporané per-opératoire de ganglions prétrachéaux ayant montré la présence de cancer papillaire. Les sections permanentes ultérieures infirmèrent ce diagnostic, le rapport concluant à deux ganglions avec inclusions thyroïdiennes. Il s'agit par conséquent d'un cas d'adénome folliculaire métastasiant, c'est-à-dire d'un cancer folliculaire bien différencié avec métastases lymphatiques régionales.

Considérant ce que nous avons dit sur les difficultés du diagnostic différentiel entre cancer folliculaire bien différencié et adénome macrofolliculaire, beaucoup de pathologistes refusant de faire le diagnostic d'adénome folliculaire bénin, notre série comporte un cas de cancer papillaire, un cas de cancer folliculaire et deux cas de cancer folliculaire potentiel ce qui fait une incidence de 8,7 % légèrement inférieure à celle des statistiques de nombreux chirurgiens s'étant intéressés à la question.

c) AUTRES AFFECTIONS THYROÏDIENNES.

Le kyste hémorragique du cas n° 4, les plages hémorragiques avec fibrose et calcifications du cas n° 44 et les aires calcifiées avec ossification locale du cas n° 8 sont les témoins d'un traumatisme ancien. Une métaplasie squameuse focale de l'épithélium folliculaire existe dans le goitre du cas n° 33.

Un kyste du canal thyroïdienne est découvert chez la malade n° 1.

Enfin une lymphadénite chronique des ganglions du cou est évidente chez la malade n° 20, pouvant être cause ou conséquence de la maladie de Hashimoto.

2) Autres maladies

a) MALADIES AUTO-IMMUNES.

Maladies du collagène :

Aucune de ces maladies n'est trouvée en association avec la maladie de Hashimoto chez les malades de la série. Il faut cependant signaler la malade n° 34 souffrant d'une cardiopathie rhumatismale,

la malade n° 14 avec son hypothétique fibrosite atypique de la région préauriculaire droite, et la malade n° 22 qui eut une colectomie avec iléostomie pour colite ulcéreuse et dont la maladie continue à évoluer dans le moignon rectal nécessitant des opérations répétées et une surveillance stricte.

Maladies du sang :

Aucun cas d'anémie hémolytique, de maladie de Biermer, de PTI n'est signalé.

Maladies des glandes endocrines, du métabolisme :

Le diabète sucré est la seule maladie endocrinienne rencontrée.

La malade n° 15, âgée de 49 ans, ayant des furoncles fréquents et une mère diabétique depuis l'âge de 30 ans, fut découverte diabétique elle-même lors de son hospitalisation (glucose urinaire : 4 +, glucose sanguin : 300 mg %). Bien qu'elle ne présente aucun signe de la série hypothyroïdienne son cholestérol sanguin est à 480 mg % et le tracé de son EEG montre un bas voltage généralisé. Son diabète fut de traitement facile.

La malade n° 2, âgée de 21 ans, qui avait eu un traitement anti-diabétique dans le passé, interrompu depuis, ne présente aucun signe clinique de diabète et son glucose sanguin est normal. Un test de tolérance à la surcharge glucidique ne fut malheureusement pas entrepris. Elle représente la seule forme hyperthyroïdienne de maladie de Hashimoto de la série.

Une obésité non liée à l'hypothyroïdie est présente chez 5 malades, les cas n°s 13, 20, 32, 38 et 45.

— Ni cirrhose du foie, ni néphrose, ni maladie de Paget ne sont associées chez les malades de la série. Nous avons déjà signalé les cas n°s 16 et 21 ayant eu un ictère catarrhal dans leur jeunesse.

b) MALADIES DIVERSES.

Allergies :

Nous avons déjà mentionné les 2 malades, les cas n°s 28 et 34, allergique à la pénicilline, la 2^e étant également allergique à l'aspirine. à l'aspirine.

Maladies cardio-vasculaires :

Une seule malade, le cas n° 28, se soignait pour une HTA essentielle depuis 10 ans. La malade n° 34 souffre d'une cardiopathie rhumatismale. La paucité des manifestations de l'athérosclérose chez les malades de la série s'explique sans doute par la moyenne d'âge relativement jeune (43,25 ans).

Maladies digestives :

Nous avons déjà signalé la femme atteinte de diverticulose du côlon.

Parmi les 4 malades qui eurent une cholécystectomie dans le passé, aucune n'est hypothyroïdienne et leur cholestérolémie est normale.

Maladies de l'appareil gynécologique :

Les 9 malades qui eurent des interventions gynécologiques dans le passé pour kystes ovariens ou leiomyomes utérins avaient toutes la trentaine ou début de la quarantaine lors de ces interventions (préménopause).

Maladies neuro-psychiques :

Nous avons déjà mentionné la malade souffrant de migraines et celle à épisodes anxieux sévères alliés à de l'hypertension artérielle neurogénique.

L'incidence de ces associations n'est donc pas supérieure chez les malades de la série à celle rencontrée chez des femmes du même âge prises au hasard dans la population générale. Il ne faut pas cependant oublier qu'aucun des anticorps spécifiques des diverses maladies auto-immunes ne fut recherché chez nos malades, ce qui n'exclut pas l'association d'une forme infra-clinique de ces maladies à certains de nos goîtres de Hashimoto.

Méthodes diagnostiques

La majorité des malades de la série présentant une forme nodulaire de la maladie de Hashimoto, l'examen clinique ne fut pas d'un grand secours. Les épreuves fonctionnelles de la glande thyroïde furent utiles à la reconnaissance du stade évolutif de la maladie une fois le diagnostic positif établi par d'autres moyens. Les autres examens paracliniques, et notamment la recherche des auto-anticorps antithyroïdiens sériques, n'étant pas de nature à faire un diagnostic positif de la maladie hormis le rare cas idéal, ne furent pas employés de manière systématique.

L'examen histologique restant seul capable d'assurer un diagnostic positif dans la grande majorité des cas de maladie de Hashimoto, c'est à lui qu'on eut recours. La drill-biopsie, méthode sûre et avérée pour l'obtention du tissu thyroïdien nécessaire à l'établissement du diagnostic positif de la maladie, ne fut pas employée ici, toutes les malades étant soumises à l'exploration chirurgicale. Cette manière de procéder se justifie amplement dans tous les cas où des

formations nodulaires sont présentes, c'est-à-dire la plupart des goîtres homogènes mais asymétriques en plus des formes proprement nodulaires de la maladie (plus de 70 % des cas dans notre série). L'opération découvre en effet souvent des nodules cliniquement inapparents dans les goîtres homogènes asymétriques, et ce fut le cas pour 5 des 9 goîtres asymétriques de la série. L'établissement du diagnostic positif au moyen de la drill-biopsie dans l'une de ces formes de la maladie ne ferait que renforcer l'indication opératoire pour éliminer un adénome ou un cancer thyroïdien plus fréquemment associés. La biopsie à l'aiguille aurait néanmoins pu éviter une opération aux 7 malades de la série présentant un goître diffus et symétrique.

Quant au traitement-diagnostic par les extraits thyroïdiens qui fait fondre goîtres et nodules de compensation au bout d'un laps de temps variant de quelques semaines à quelques mois, il ne fut pas employé ici. Les chirurgiens étant généralement des gens pressés, on conçoit leur peu d'enthousiasme pour la méthode, surtout que l'indication opératoire n'est souvent que remise à plus tard, une grande partie des goîtres et nodules diminuant de volume mais ne disparaissant pas complètement sous l'effet du traitement médical. La valeur de la méthode est néanmoins bien établie et aucune intervention chirurgicale sur un goître nodulaire non toxique ne devrait plus être entreprise à l'heure actuelle avant que le traitement-diagnostic n'ait été honnêtement appliqué.

Diagnostic tissulaire

Il apporte la preuve d'une maladie de Hashimoto dans presque tous les 47 cas de la série, les termes de thyroïdite chronique ou de thyroïdite non spécifique pouvant être considérés comme des synonymes de celui de thyroïdite de Hashimoto. Nous avons vu que les cas n^{os} 28 et 23 représentent peut-être des erreurs de diagnostic, le premier étant une maladie de Basedow évoluant et traitée depuis de nombreuses années, le deuxième une thyroïdite de de Quervain un peu plus longue à guérir, ce qui ramènerait notre série à 45 cas de maladie de Hashimoto.

C'est le diagnostic tissulaire qui fournit aussi la preuve des autres maladies de la glande thyroïde associées.

Traitement et suites éloignées

L'intervention chirurgicale étant utilisée à des fins diagnostiques pour toutes les malades de la série, elle constitue forcément la

première étape du traitement de ces malades. Un cas de maladie de Hashimoto fut cependant traité médicalement par un chirurgien durant cette même période 1955-1968. Son diagnostic ayant été établi sur des bases purement cliniques (goitre diffus, symétrique et ferme) il n'a pas été inclus dans la présente série.

La thyroïdectomie subtotale fut le procédé employé dans la majorité des cas, 32 sur 47. La lobectomie partielle fut employée dans 8 cas, la lobectomie totale dans 6 cas comprenant 3 des 4 cas où un adénome ou un cancer étaient associés. L'incision en cravate fut la règle, ainsi qu'un procédé de drainage généralement non aspiratif. Aucun malade ne fut mis aux antibiotiques de routine. Les suites opératoires furent simples dans l'ensemble, la durée moyenne de l'hospitalisation des malades étant de 7,2 jours. La température resta entre 38 et 39 °C pendant 2 à 3 jours chez 5 malades. Un drainage profus eut lieu chez la malade n° 17, cas de maladie de Hashimoto récurrente où la dissection fut laborieuse. La malade n° 25 développa un sérome sans élévation de température, qui se résorba spontanément. Une crise de tétanie due à l'œdème post-opératoire se produisit chez la malade n° 40 contrôlée par une injection intraveineuse unique de calcium. La malade n° 19 fut déprimée pendant plusieurs jours. Même la malade n° 15 chez qui un diabète sucré fut découvert avant l'intervention ne fit aucune complication post-opératoire sérieuse.

La plupart des malades fut mise aux extraits thyroïdiens au moment de leur départ de l'hôpital, certains chirurgiens préférant cependant s'en tenir à une surveillance régulière de leurs malades et n'instituer ce traitement que si l'évolution clinique ultérieure le justifiait.

Les suites éloignées furent tout aussi bénignes que les suites opératoires pour 45 des 47 malades, la majorité d'entre elles étant suivies au cabinet de consultation de leur chirurgien traitant. Six malades seulement parmi les 45 dont l'évolution fut bénigne furent réhospitalisées de 1 à 6 ans après leur thyroïdectomie : la malade n° 6, 2 ans après, pour une bursite de l'épaule traitée aux rayons X ; la malade n° 9, 3 ans après, pour une fracture-luxation d'un doigt ; la malade n° 26, 1 an après, pour une salpingectomie gauche et une oophorectomie bilatérale nécessités par une salpingite chronique et des kystes ovariens ; la malade n° 2, 2 ans après, pour une hystérectomie vaginale avec salpingo-oophorectomie bilatérale pour prolapsus utérin et hyperplasie adénomateuse de l'endomètre ; la malade n° 44, 2 ans 1/2 après, pour une hystérectomie avec salpingo-oophorectomie bilatérale et appendicectomie nécessitée par des leiomyomes utérins, et 3 ans 1/2 après, pour une herniorraphie ombilicale. Toutes se pré-

sentèrent euthyroïdiennes et sans récurrence locale de la maladie, visible ou palpable. Aucun ganglion lymphatique n'était palpable dans leurs chaînes cervicales. Le PBI ne fut mesuré que chez la malade n° 45, sa valeur étant normale (6,4 mcg %).

Deux malades eurent des suites moins favorables :

— L'une des deux, le n° 35, fut renvoyée de l'hôpital sans traitement aux extraits thyroïdiens et ne se soumit pas à une surveillance médicale régulière. Un an après, elle fut réhospitalisée dans un état de myxœdème franc, son PBI étant de 0,6 mcg %, son M.B. à — 29 %. Elle ne présentait aucune évidence de récurrence goitreuse. Elle fut traitée aux extraits thyroïdiens avec des résultats satisfaisants. Réhospitalisée 4 ans plus tard pour un granulome inflammatoire de la gorge, elle était parfaitement euthyroïdienne et toujours sans récurrence goitreuse, le PBI étant de 4,3 mcg %.

— La deuxième malade, le n° 46, développa une pancréatite chronique ainsi qu'un diabète sucré et se mit à avoir des épisodes d'insuffisance cardiaque de plus en plus nombreux. Elle mourut 5 ans après sa thyroïdectomie d'une broncho-pneumonie compliquant un nouvel épisode d'insuffisance cardiaque. Elle était euthyroïdienne au moment de sa mort et l'autopsie ne révéla aucune évidence d'une récurrence de maladie de Hashimoto. Si l'on admet que pancréatite chronique et diabète sucré sont des maladies auto-immunes, on peut dire que la maladie de Hashimoto ne fut qu'un aspect du tableau général de la maladie auto-immune d'évolution inexorable à laquelle la malade finit par succomber.

CONCLUSION

Nous avons procédé à une revue générale de la maladie de Hashimoto. Cette maladie englobe à présent toutes les thyroïdites chroniques de l'adulte et de l'enfant. Il est généralement admis que le goitre qui caractérise la maladie résulte de l'action d'un facteur déclenchant, émotionnel ou autre, sur une thyroïdite auto-immune évoluant à bas bruit. Sa fréquence augmente avec l'âge, sa prédominance chez les personnes du sexe féminin est écrasante et son incidence familiale est des plus nettes. Dans sa forme classique elle réalise le tableau clinique d'un goitre diffus et symétrique, lisse, lobulé ou granuleux, de consistance suiffée au palper, indolore et avasculaire, ne s'accompagnant généralement d'aucun symptôme si ce n'est une sensation de gêne dans la région antéro-inférieure du cou. Le malade reste le plus souvent euthyroïdien pendant longtemps, mais peut présenter des signes de la série hyperthyroïdienne dans les formes récentes et celles du jeune, ou lors des à-coups qui caractérisent l'évolution progressive de la grande majorité des cas vers un état d'hypothyroïdie permanente par destruction du parenchyme glandulaire. Des signes de compression peuvent se voir dans les formes anciennes ou celles dont l'évolution brûle les étapes, telles les formes asymétriques et nodulaires. L'association plus fréquente de ces dernières aux adénomes et cancers thyroïdiens est reconnue. L'association de la maladie de Hashimoto à d'autres maladies auto-immunes, telles PCE, L.E. disséminé, anémie de Biermer, insuffisance surrénale primaire idiopathique est assez fréquente.

Les épreuves fonctionnelles de la glande thyroïde varient selon l'état hypo, hyper ou euthyroïdien du malade, mais sont généralement discordantes à cause des erreurs innées du métabolisme hormonal présentes dans la maladie. L'augmentation des gamma-globulines et la présence d'auto-anticorps antithyroïdiens sériques sont toujours constatées, mais les taux de ces derniers sont le plus souvent trop faibles pour permettre un diagnostic positif. L'examen

histologique reste par conséquent nécessaire à l'établissement du diagnostic positif dans la plupart des cas, l'obtention du tissu se faisant à l'heure actuelle au moyen de la biopsie à l'aiguille qui donne des résultats satisfaisants. L'image histologique montre une infiltration lympho-plasmocytaire diffuse, des altérations parenchymateuses et une déposition de tissu fibreux dont l'importance varie avec le stade évolutif de la maladie. Les phénomènes de métaplasie épithéliale avec cellules oncocytaires ou oxyphiles caractéristiques du stade floride de la maladie ne sont pas nécessaires à l'affirmation du diagnostic de maladie de Hashimoto, l'hyperplasie folliculaire étant souvent la seule modification perçue au niveau du parenchyme dans les formes récentes. Le traitement de la maladie est médical, consistant essentiellement en l'administration d'extraits thyroïdiens ou de thyroxine de façon prolongée. Ce traitement aura pour but d'enrayer le processus auto-immun destructeur et l'hypersécrétion de TSH qui en résulte dans les formes récentes, de suppléer à une production hormonale déficiente dans les formes hypothyroïdiennes plus anciennes.

Ainsi, à la période purement chirurgicale du diagnostic et du traitement de la maladie de Hashimoto qui a duré jusque vers 1955, s'est substituée une période médicale qu'on a voulu trop exclusive de toute participation chirurgicale. Ne seraient réservés au traitement chirurgical que les rares goitres atteignant un volume suffisant pour créer un problème esthétique ou donner des signes de compression sévères et ne répondant pas au traitement médical, ainsi que les quelques goitres hyperthyroïdiens avec cardiomyopathie sévère faisant craindre la défaillance cardiaque et qui surviennent chez certaines personnes âgées. En effet, malgré l'incapacité reconnue de la drill-biopsie à établir le diagnostic différentiel des formes nodulaires de la maladie, l'intervention chirurgicale sur ces formes paraît de moins en moins justifiée à nombre de médecins pour les raisons suivantes : la plupart des nodules au sein de la glande thyroïde ou d'un goitre plurinodulaire étant des nodules d'involution ou de compensation, surtout chez les sujets âgés, ils disparaissent sous traitement adéquat aux extraits thyroïdiens ; si la majorité des goitres et des nodules répondent à ce traitement au bout de quelques semaines ou de 2 à 3 mois, quelques-uns sont susceptibles de n'y répondre qu'au bout de plusieurs mois ou années ; la plupart des cancers thyroïdiens éventuellement associés sont des cancers papillaires d'évolution lente, qui ne donnent des métastases que tardivement et restent par conséquent longtemps opérables. Ils en concluent que le traitement médical peut être prolongé de manière presque indéfinie.

Cette façon d'envisager le problème des formes nodulaires de la maladie de Hashimoto nous paraît des plus erronées et des plus dangereuses. Sans parler des goîtres et nodules non cancéreux qui ne régressent pas ou même qui augmentent de volume sous traitement médical, il est reconnu que le cancer papillaire peut essaimer très tôt par voie lymphatique et que cet essaimage compromet son pronostic quelle que soit l'étendue d'une opération ultérieure. De plus d'autres cancers tels le lymphome ou le cancer folliculaire, ce dernier surtout chez les personnes plus âgées, sont assez fréquemment associés aux goîtres nodulaires de Hashimoto, l'incidence de toutes les formes de cancers associés s'établissant actuellement aux alentours de 11-12 %. Il en résulte que si un essai de traitement aux extraits thyroïdiens des formes nodulaires de la maladie de Hashimoto est justifié, il ne devrait pourtant jamais être prolongé au-delà de 3 mois. Ajoutons que les formes nodulaires de la maladie, loin d'être rares, sont au contraire fréquentes, et la nécessité d'une revalorisation de l'indication chirurgicale dans la maladie de Hashimoto apparaît évidente.

Pour finir, nous analysons les résultats d'une série de 47 cas de maladie de Hashimoto, tous prouvés par l'examen histologique. Les malades y sont tous du sexe féminin, l'âge moyen s'établissant à 43,25 ans. Les goîtres asymétriques et nodulaires représentent 74,4 % des cas contre 25,5 % de formes classiques seulement. Les signes de compression sont rencontrés chez 17 d'entre eux. Si l'état thyroïdien y est la règle, 9 malades présentent une forme hyperthyroïdienne, 6 malades une forme hypothyroïdienne. L'association aux autres maladies auto-immunes n'y est guère plus fréquente que chez les femmes de même âge prises au hasard dans la population générale. Les cancers thyroïdiens, confirmés ou potentiels, s'y retrouvent avec une incidence de 8,7 % : 1 cancer papillaire, 1 cancer folliculaire bien différencié, 2 adénomes macrofolliculaires. Le diagnostic fut établi dans tous les cas par la méthode de la biopsie ouverte nécessitant l'intervention chirurgicale. Tous les opérés eurent des suites opératoires bénignes, et la plupart d'entre eux fut mise aux extraits thyroïdiens dès la période de convalescence post-opératoire terminée. Parmi les quelques opérés non traités aux extraits thyroïdiens, une seule développa un myxœdème sévère l'année suivante qui répondit bien au traitement médical. Le fait le plus frappant qui ressort de cette analyse est certainement la prépondérance des formes nodulaires qui toutes requièrent l'intervention chirurgicale.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
MONSAINGEON

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. HASHIMOTO (H.). — Zur Kenntniss der lymphomatosen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). (*Arch. Klin. Chir.*, 97, 219, 1912.)
2. MACALISTER (C.J.). — Post-graduate demonstration on rheumatoid arthritis. (*Lancet*, 2, 194-197, 1904.)
3. JONES (R.L.). — Exophthalmic goitre and rheumatoid arthritis. (*Lancet*, 1, 192, 1909.)
4. SIMMONDS (M.). — Ueber chronische Thyreoidites und fibröse Atrophie der Thyreoidea. (*Virchows Arch. path. anat.*, 1923, 246, 140-150.)
5. WARTHIN (A.S.). — (*Ann. Int. Méd.*, 2, 553, 1928.)
6. WELLS (H.G.). — Addison's disease with selective destruction of the suprarenal cortex (suprarenal cortex atrophy). (*Arch. Path.*, 10, 499, 1930.)
7. RICE (C.O.). — Das Lymphosarkom der Schilddrüse. (*Virchow's Arch. J. Path. Anat.*, 286, 459-475, nov. 1932.)
8. BASTENIÉ (P.A.). — Etude anatomo-clinique et expérimentale des inflammations chroniques et des scléroses du corps thyroïde. (*Arch. Intern. Méd. Exp.*, 12, 1, 1937.)
9. MCCLINTOCK (J.C.) and WRIGHT (A.W.). — Riedel's struma and struma lymphomatosa (HASHIMOTO): comparative study. (*Ann. Surg.*, 1937.)
10. BAUER (W.). — Diagnosis of various arthritides. (*New Eng. J. Med.*, 1939.)
11. DOWLING (G.B.) and GRIFFITHS (W.J.). — Dermatomyositis and progressive scleroderma. (*Lancet*, 1, 1424-1428, 1939.)
12. JOLL (C.A.). — (*Ibid.*, 27, 351, 1939.)
13. SHAW (R.C.) and SMITH (F.B.). — Plasmacytoma of the thyroid gland: report of a case. (*Arch. Surg.*, 40, 646, 1940.)
14. FREYBERG (R.H.). — Treatment of arthritis with vitamin and endocrine preparations: emphasis of their limited value. (*J.A.M.A.*, 119, 1942.)
15. LERMAN (J.). — Endocrine action of thyroglobulin antibodies. (*Endocrinology*, 31, 558, 1942.)

16. KOLMER (J.A.). — (*Amer. J. Clin. Path.*, 12, 109, 1942.)
17. DOUGHERTY (T.F.) and WHITE (A.). — Effect of pituitary adrenotropic hormone on lymphoid tissue. (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1943.)
18. SELYE (H.), SYLVESTER (O.), HALL (C.E.) and LEBLOND (C.P.). — Hormone production of arthritis. (*J.A.M.A.*, 124, 201-207, 1944.)
19. BASTENIÉ (P.A.). — Contribution à l'étiologie du myxœdème spontané de l'adulte. (*Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique*, 9, 179, 1944.)
20. WHITESSELL (F.B.) and BLACK (B.M.). — (*J. Clin. Endocrin. and Metab.*, 9, 1202, 1949.)
21. LASSER (R.P.) et GRAYZEL (D.M.). — Etude anatomo-clinique des thyroïdites subaiguës. (*The Am. J. of Med. Sc.*, 217, 518, 1949.)
22. DERRIEN (Y.), MICHEL (R.), PEDERSEN (K.O.) et ROCHE (J.). — Recherches sur la préparation et sur les propriétés de la thyroglobuline pure. (*II. Biochim. et biophys. acta*, 3, 436-441, 1949.)
23. DEAN (G.S.). — Reticulum cell lymphosarcoma of the thyroid gland. (*Illinois M. J.*, 95, 371-376, june 1949.)
24. DINSMORE (R.S.), DEMPSEY (W.S.) and HAZARD (J.B.). — Lymphosarcoma of the thyroid. (*J. Clin. Endocrinol.*, 9, 1043, 1949.)
25. KELLETT (H.S.) and SUTHERLAND (T.W.). — Reticulosarcoma of the thyroid gland. (*J. Path. and Bact.*, 61, 233, 1949.)
26. STANBURY (J.B.) and HEDGE (A.N.). — A study of a family of goitrous cretins. (*J. Clin. Endocrinol.*, 10, 1471, 1950.)
27. DELANNOY (E.), DEVAMBEZ (J.) et BASTIN. — Goitre d'Hashimoto. (*Lille Chir.*, n° 33, pp. 129-133, 1951.)
28. BOYDEN (S.V.). — Adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid and subsequently hemagglutination by antiprotein sera. (*J. Exp. Med.*, 93, 107, 1951.)
29. STATLAND (H.), WASSERMAN (M.M.) and VICKERY (A.L.). — Struma lymphomatosa (Hashimoto's struma); review of 51 cases with discussion of endocrinologic aspects. (*Arch. Int. Med.*, 88, 659-678, 1951.)
30. MCCONAHEY (W.M.) and KEATING (F.R.) Jr. — Radioiodine studies in thyroiditis. (*J. Clin. Endocrinol.*, 11, 1116-1122, oct. 1951.)
31. WERNER (S.C.), HAMILTON (H.) and FRANTZ (V.K.). — Some effect of ACTH in chronic thyroiditis and myxedema. In proceedings of the Second Clinical ACTH Conference. Vol. 1: Research. Vol. 2: Therapeutics. (Edited by J.R. Mote, Philadelphia, Blakiston, pp. 521-528, 1951.)
32. FISCHER (E.E.), STOEK (H.C.) and BJORNBOE (M.). — Failure of cortisone to affect rate of disappearance of antibody protein. (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 77, 111-114, 1951.)
33. GERMUTH (F.G.) Jr., OYAMA (J.) and OTTINGER (B.). — Mechanism of action of 17-hydroxy-11-dehydrocortisone (compound E) and of adrenocorticotrophic hormone in experimental hypersensitivity in rabbits. (*J. Exper. Med.*, 94, 139-170, 1951.)

34. DICK (A.) and KELLETT (H.S.). — Reticulosarcoma of the thyroid gland. (*Brit. J. Surg.*, 39, 257-260, nov. 1951.)
35. GOODWIN (J.F.), MCGREGOR (A.G.), MILLER (H.) and WAYNE (E.J.). — (*Quart. J. Med.*, 10, 353, 1951.)
36. LEVITT (T.). — (*Lancet*, 2, 957, 1951.)
37. GREENE (R.). — Thyroid acropachy. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 44, 159-161, feb. 1951.)
38. DOUGHERTY (T.F.). — Studies of antiphlogistic and antibody suppressing functions of pituitary andrenocortical secretions. (*Recent progress in Hormone Research*, 7, 307-330, 1952.)
39. CRISPELL (K.R.) and PARSON (W.). — The administration of purified growth hormone to a female with hypoadrenalism, hypothyroidism, diabetes mellitus, and secondary amenorrhea simulating panhypopituitarism. (*J. Clin. Endocrinol.*, 12, 881, 1952.)
40. MOORE (J.E.) and MOHR (C.F.). — Biologically false positive tests for syphilis. Type, incidence and cause. (*J.A.M.A.*, 150, 467, 1952.)
41. KISSMEYER-NIELSEN (F.), BENT-HANSEN (K.) and KIELER (J.). — Immuno-hemolytic anemia with familial occurrence. (*Acta Med. Scandinav.*, 144, 35, 1952.)
42. LINDSAY (S.), DAILEY (M.E.), FRIEDLANDER (J.), YEE (G.) and SOLEY (M.R.). — (*J. Clin. Endocr. and Metab.*, 12, 1518, 1952.)
43. GROSS (J.) PITT-RIVERS (R.). — The identification of 3:5:3'-1-triiodothyronine in human plasma. (*Lancet*, 1, 439, 1952.)
44. BAYLEY (N.) and PINNEAU (S.R.). — Tables for predicting adult height from skeletal age: Revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. (*J. Pediat.*, 40, 423, 1952.)
45. KLOTZ (M.P.), SORS (C.) et AVRIL (S.). — Les scléro-atrophies progressives du corps thyroïde. (*Sem. Hôp. Paris*, 1953, 29, 35, pp. 1740-1744.)
46. FROMM (G.A.) and al. — Tiroiditis Cronica inespecifica estruma limfoideo (Hashimoto), estruma granulomatosa (de Quervain), estruma fibroso (Riedel). (*Rev. Asoc. Med. Argent.*, 67, 162, 1953.)
47. HARRISON (R.G.) and BARNETT (T.J.). — Production of arthritis in a thyro-parathyroidectomized rat by injections of deoxycortone-acetate. (*Ann. Rheumat. Dis.*, 12, 275-282, 1953.)
48. CRILLE (G., Jr.), and FISHER (E.K.). — Simultaneous occurrence of thyroiditis and papillary carcinoma. (*Cancer*, 6, 57-62, jan. 1953.)
49. D'ALESSANDRO (G.) and DARDANONI (L.). — Isolation and purification of the protein antigen of the Reiter treponene: a study of its serologic reactions. (*Am. J. Syph., Gonorrh. and Ven. Dis.*, 37, 137, 1953.)
50. BREWER (D.B.) and ORR (J.W.). — Struma reticulosa: reconsideration of undifferentiated tumors of thyroid. (*J. Path. and Bact.*, 65, 193, 1953.)

51. GRIBETZ (D.), TALBOT (N.B.) and CRAWFORD (J.D.). — Goiter due to lymphocytic thyroiditis: its occurrence in pre-adolescent and adolescent girls. (*New Eng. J. Med.*, 250, 555, 1954.)
52. GREER (M.A.) and SMITH (G.E.). — Method for increasing accuracy of radio-iodine uptake as test for thyroid function by use of desiccated thyroid. (*J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 14, 1374-1384, nov. 1954.)
53. SHOLL (P.R.) and BLACK (B.M.). — Superior vena caval syndrome resulting from lymphocytic thyroiditis. (*Proc. Staff Meet., Mayo Clinic*, 29, 259-262, 1954.)
54. LAINE (V.A.I.), VAINIO (K.J.) and HOLOPAINEN (T.E.). — Effect of thyroidectomy in rheumatoid arthritis. (*Ann. Rheumat. Dis.*, 1954.)
55. BLOODWORTH (J.M.B., Jr.), KIRKENDALL (W.M.) and CARR (T.L.). — Addison's disease associated with thyroid insufficiency and atrophy (Schmidt syndrome). (*J. Clin. Endocrinol.*, 14, 540, 1954.)
56. HARVEY (A.M.), SHULMAN (L.E.), TUMULTY (P.A.), CONLEY (C.L.) and SCHOENRICH (E.H.). — Systemic lupus erythematosus: a review of the literature and clinical analyses of 138 cases. (*Medicine*, 33, 291, 1954.)
57. CARDELL (B.S.) and GURLING (K.J.). — Observations on the pathology of Sjögren's syndrome. (*J. Path. Bact.*, 68, 137, 1954.)
58. FURR (W.E., Jr.), and CRILLE (G., Jr.). — *Ibid.*, 14, 79, 1954.
59. HEPTINSTALL (R.H.) and EASTCOTT (H.H.G.). — *Brit. J. Surg.*, 41, 471, 1954.
60. LEVITT (T.). — The thyroid. (Baltimore: The Williams and Wilkins Co., p. 606, 1954.)
61. STAVITSKY (A.B.). — *J. Immun.*, 72, 360, 1954.
62. DAILEY (M.E.), LINDSAY (S.) and SKAHEN (R.). — Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto's disease of the thyroid gland. (*Arch. Surg.*, 70, 291, 1955.)
63. MARSHALL (S.F.) and MEISSNER (W.A.). — Struma lymphomatosa (Hashimoto's disease). (*Ann. Surg.*, 141, 137, 1955.)
64. DAVIS (H.C.) and HANSKE (E.A.). — Hashimoto's disease in childhood. (*Amer. J. Dis. Child.*, 90, 173, 1955.)
65. MORTENSEN (J.D.), WOOLNER (L.B.) and BENNETT (W.A.). — Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. (*J. Clin. Endocrin.*, 15, 1270-1280, 1955.)
66. PERLMUTTER (M.) and SLATER (S.). — Use of thyroid hormone to differentiate between hyperthyroidism and euthyroidism. (*J.A.M.A.*, 158, 718-720, july 1955.)
67. WERNER (S.C.) and SPOONER (M.). — New and simple test for hyperthyroidism employing 1-triiodothyronine and 24 hour 1 131 uptake method. (*Bull. New York Acad. Med.*, 31, 137-145, feb. 1955.)
68. HAZARD (J.B.). — Thyroiditis: a review. (*Am. J. Clin. Path.*, 25, 289, 1955.)
69. LINDSAY (S.) and DAILEY (M.E.). — Malignant lymphoma of the thyroid gland and its relation to Hashimoto's disease. A clinical and pathological study of 8 patients. (*J. Clin. Endocrinol.*, 15, 1332-1353, nov. 1955.)

70. MOORE (J.E.) and LUTZ (W.O.). — The natural history of systemic lupus erythematosus: an approach to its study through chronic biologic false-positive reactors. (*J. Chron. Dis.*, 1, 297, 1955.)
71. NEWBERGER (R.A.), SILVER (S.), YOHALEM (S.B.) and FEITELBERG (S.). — *New Eng. J. Med.*, 253, 127, 1955.
72. STANBURY (J.B.), KASSENAAR (A.A.H.), MEIJER (J.W.A.) and TERPSTRA (J.). — The occurrence of mono- and diiodotyrosine in the blood of a patient with congenital goiter. (*J. Clin. Endocrinol.*, 15, 1216, 1955.)
73. KENYON (R.) and ACKERMAN (L.V.). — Malignant lymphoma of thyroid apparently arising in struma lymphomatosa. (*Cancer*, 8, 964, 1955.)
74. WINSHIP (T.) and GREENE (R.). — Reticulum cell sarcoma of the thyroid gland. (*Brit J. Cancer*, 9, 401, 1955.)
75. Mc GIRR (E.M.) and HUTCHISON (J.M.). — Dysgenesis of the thyroid gland as a cause of cretinism and juvenile myxedema. (*J. Clin. Endocrinol.*, 15, 668, 1955.)
76. LUXTON (R.W.) and COOKE (R.T.). — Hashimoto's struma lymphomatosa: diagnostic value and significance of serum flocculation reactions. (*Lancet*, 2, 105, 1956.)
77. ROITT (I.M.), DONIACH (D.) and CAMPBELL (P.N.). — The nature of the gamma globulins in lymphadenoid goiter. (*Biochem. J.*, 64, 54 p., 1956.)
78. ROITT (I.M.) and al. — Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goiter). (*Lancet*, 2, 820, 1956.)
79. WITEBSKY (E.) and ROSE (N.R.). — Studies on organ specificity: IV — Production of rabbit thyroid antibodies in the rabbit. (*J. Immunol.*, 76, 408, 1956.)
80. ROSE (N.R.) and WITEBSKY (E.). — Studies on organ specificity: V — Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. (*J. Immunol.*, 76, 417, 1956.)
81. TATA (J.R.), RALL (J.E.) and RAWSON (R.W.). — Studies on an iodinated protein in the serum of subjects with cancer of the thyroid. (*J. Clin. Endocr. Metab.*, 16, 1956.)
82. SKILLERN (P.G.), CRILE (G., Jr.), Mc CULLAGH (E.P.), HAZARD (J.B.), LEWIS (L.A.) and BROWN (Helen). — Struma lymphomatosa; primary thyroid failure with compensatory thyroid enlargement. (*J. Clin. Endocrinol.*, 16, 35-54, 1956.)
83. OWEN (C.A., Jr.) and Mc CONAHEY (W.M.). — An unusual iodinated protein of the serum in Hashimoto's thyroiditis. (*J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 16, 1570-1579, dec. 1956.)
84. WITEBSKY (E.), ROSE (N.R.) and SHULMAN (S.). — Studies of normal and malignant tissue antigens. (*Cancer research*, 16, 831-841, 1956.)
85. ROITT (I.M.), DONIACH (D.), CAMPBELL (P.N.) and HUDSON (R.V.). — Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goiter): preliminary communication. (*Lancet*, 2, 820, 1956.)

86. ROBBINS (J.). — Reverse-flow zone electrophoresis: method for determining thyroxine-binding capacity of serum protein. (*Arch. Biochem.*, 63, 461-469, 1956.)
87. HAMLINE (E. Jr.), and VICKERY (A.L.). — Needle biopsy of the thyroid gland. (*New England J. Med.*, 254, 742-746, april 19, 1956.)
88. PIERCY (J.E.). — Discussion on Carcinoma of the thyroid. (*Proc. Royal Soc. Med., Lond.*, 49, 174, 1956.)
89. CANNEY (R.L.). — Reticulosarcoma of the thyroid gland and stomach. (*Brit. J. Surg.*, 43, 376, 1956.)
90. LIDAY (R.O.). — Struma lymphomatosa in children. (*Amer. J. Surg.*, 94, 417, 1957.)
91. DONIACH (D.) and ROITT (I.M.). — Auto-immunity in Hashimoto's disease and its implications. (*J. Clin. Endocr. Metab.*, 17, 1293, 1957.)
92. WHITE (R.G.). — An immunological investigation of Hashimoto's disease. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 50, 953, 1957.)
93. TROTTER (W.R.), BELYAVIN (G.) and WADDAMS (A.). — Precipitating and complement fixing antibodies in Hashimoto's disease. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 50, 961, 1957.)
94. PESHKIN (M.D.). — Critical evaluation of the role of allergy in childhood. (*New York J. Med.*, 51, 1429, 1957.)
95. LUXTON (R.W.). — Discussion on Hashimoto's disease. The clinical aspect. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 50, 943, 1957.)
96. MORGANS (M.E.) and TROTTER (W.R.). — Defective organic binding of iodine by the thyroid in Hashimoto's disease. (*Lancet*, 1, 553, 1957.)
97. WITEBSKY (E.), ROSE (N.R.), TERPLAN (K.), PAINE (J.R.) and EGAN (R.W.). — Chronic thyroiditis and auto-immunization. (*J.A.M.A.*, 164, 1439-1447, july 27, 1957.)
98. REYNOLDS (H.) and CALDWELL (J.R.). — Hydralazine syndrome — hypersensitivity or toxicity?: its significance in understanding of the collagen diseases. (*J.A.M.A.*, 165, 1823-1826, 1957.)
99. WOOLNER (L.B.), Mc CONAHEY (W.M.) and BEAHRs (O.H.). — Struma lymphomatosa (Hashimoto's thyroiditis) and related thyroidal disorders. (*J. Clin. Endocrinol.*, 19, 53-83, july 1957.)
100. WITEBSKY (E.), ROSE (N.R.), PAINE (J.R.) and EGAN (R.W.). — Thyroid-specific auto-antibodies. (*Ann. New York Acad. Sc.*, 69, 669, 1957.)
101. ANDERSON (J.R.), GOUDIE (R.B.), GRAY (K.G.) and TIMBURY (G.C.). — Auto-antibodies in Addison's disease. (*Lancet*, 1, 1123, 1957.)
102. OSLER (A.G.) and KNIPP (E.A.). — Quantitative studies of lipid — soluble tissue antigens as exemplified by the wassermann antigen — antibody system. II — Comparative studies with mammalian and plant tissue phospholipids. (*J. Immunol.*, 78, 30, 1957.)
103. KALLIOLA (H.), KALLIOMAKI (J.L.) and RINTALA (A.). — Thyroidectomy and rheumatoid arthritis. (*Ann. Med. int. Fenniae*, 46, 97-102, 1957.)

104. Case records of the Massachusetts General Hospital: Case 43 341. (*New England J. Med.*, 257, 378-383, august 22, 1957.)
105. DONIACH (D.) and HUDSON (R.V.). — *Brit. Med. J.*, 1, 672, 1957.)
106. SPJUT (H.J.), WARREN (W.D.) and ACKERMAN (L.V.). — *Amer. J. Clin. Path.*, 27, 367, 1957.
107. EYLAN (E.), ZMUCKY (R.), SHEBA (C.). — Mumps virus and subacute thyroiditis. (*Lancet*, 1, 1062, 1957.)
108. SHORT (C.L.), BAUER (N.) and REYNOLDS (W.E.). — Rheumatoid arthritis. (Cambridge, Mass.: Harvard University Pres., 1957.)
109. CURETON (R.J.R.), HARLAND (D.H.C.), HOSFORD (J.) and PIKE (C.). — Reticulosarcoma in Hashimoto's disease. (*Brit. J. Surg.*, 44, 561, 1957.)
110. RANGSTROM (S.). — Malignant lymphoma of the thyroid and its relation to Hashimoto's and Brill-Symmer's disease. (*Acta chir. scandinav.*, 113, 185, 1957.)
111. WALT (A.J.), WOOLNER (L.B.) and BLACK (B.M.). — Primary malignant lymphoma of the thyroid. (*Cancer*, 10, 663, 1957.)
112. PAINE (J.R.) and al. — Clinical study of chronic non-infectious thyroiditis and auto-immunization. (*Surgery*, 42, 799, 1957.)
113. DOUGASS (R.C.) and JACOBSON (S.D.). — Pathologic changes in adult myxedema: Survey of 10 necropsies. (*J. Clin. Endocrinol.*, 17, 1354, 1957.)
114. SAINT-PAUL (M.). — Existe-t-il des malades par auto-anticorps? (*Vie médicale Paris*, S 1, juin, 36, 1958.)
115. Immunopathologie basée sur la spécialité d'organe. La glande thyroïdienne, dans « Immunopathologie », premier symposium international, (Basel Sellisberg, 1958, DONIACH D. et ROITT I.M.). (Schwabe éd., Bâle et Stuttgart, 1959.)
116. RIVIÈRE (J.), MARTINO (P.). — Le problème général des thyroïdes lymphoïdes. (*Presse Méd.*, 1958, 66, 157-159.)
117. OWEN (S.G.) and SMART (G.A.). — Thyroid antibodies in myxoedema. (*Lancet*, 2, 1034, 1958.)
118. BEUTNER (E.H.) and al. — Localization of thyroid and spinal cord auto-antibodies by fluorescent antibody technic. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 97, 112, 1958.)
119. ROITT (I.M.), CAMPBELL (P.N.) and DONIACH (D.). — The nature of the thyroid auto-antibodies present in patients with Hashimoto's thyroiditis (lymphadenoid goiter). (*Biochem. J.*, 69, 248, 1958.)
120. WITEBSKY (E.), ROSE (N.R.) and SHULMAN (S.). — The auto-antibody nature of the thyroid antibody and the role of thyroglobulin in the reaction. (*Lancet*, 1, 808, 1958.)
121. ROSE (N.R.) and WITEBSKY (E.). — In « Immunopathologie »: 1st international symposium. (Basel Salisbury, edited by Grahar P., and Miescher, P. Schwabe, Basel, 1958, p. 154.)

122. ROITT (I.M.) and DONIACH (D.). — Human auto-immune thyroiditis: serological studies. (*Lancet*, 2, 1027, 1958.)
123. BEARE (R.L.B.). — Lymphadenoid goiter (Hashimoto's disease): a clinicopathological study. (*Brit. Med. J.*, 1, 480, 1958.)
124. GREENE (R.), MORGAN (D.C.) and BIRD (R.). — The plasma proteins in thyroid disorders. (*J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 18, 99-108, jan. 1958.)
125. MURRAY (I.P.C.). — Effect of prednisolone on Hashimoto's thyroiditis. (*Scottish M. J.*, 3, 341-345, 1958.)
126. BRINK (S.) and PEPLER (W.J.). — Rheumatoid arthritis associated with spontaneous gangrene of extremities: report of case. (*South African M. J.*, 32, 25-28, 1958.)
127. SHARVILL (D.). — Polymyositis and thyroiditis. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 51, 934, 1958.)
128. GAJDUSEK (D.C.). — « Auto-immune » reaction against human thyroid antigens in certain acute and chronic diseases. I — Serological reactions. (*Arch. Int. Med.*, 101, 9-29, 1958.)
129. KUNKEL (H.G.), SIMON (H.J.) and FUDENBERG (H.). — Observations concerning positive serologic reactions for rheumatoid factor in certain patients with sarcoidosis and other hyperglobulinemic diseases. (*Arthritis and Rheumatism*, 1, 289-296, 1958.)
130. OWEN (C.A., Jr.). — A review of « auto-immunization » in Hashimoto's disease. (*J. Clin. Endocr.*, 18, 1015, 1958.)
131. TERPLAN (K.L.) WITEBSKY (E.) and ROSE (N.R.). — Experimental thyroiditis following immunization with thyroid extract. (*Proc. New York State Assoc. Pub. Health Laboratories*, 38, 36, 1958.)
132. LINDSAY (S.) and DAILEY (M.E.). — Malignant lymphoma of the thyroid gland and its relation to Hashimoto's disease: a clinical and pathologic study of eight patients. (*J. Clin. Endocrinol.*, 15, 70, 1958.)
133. WELCH (M.D.), CHESKY (V.E.) and HELLWIG (G.A.). — Malignant lymphomas of the thyroid. (*Surg. Gynec. and Obst.*, 106, 70, 1958.)
134. RUDOWSKI (W.). — Critical evaluation of aspiration Biopsy in the diagnosis of tumors of the thyroid. (*Am. J. Surg.*, 95, 40-44, jan. 1958.)
135. POLLOCK (W.F.) and SPRONG (D.J., Jr.). — The rationale of thyroidectomy for Hashimoto's thyroiditis: a premalignant lesion. (*Western J. Surg.*, 66, 17-20, jan.-feb. 1958.)
136. FELIX-DAVIES (D.). — Auto-immunization in subacute thyroiditis associated with evidence of infection by mumps virus. (*Lancet*, 1, 880, 1958.)
137. INGBAR (S.H.), FREINKEL (N.). — Thyroid function and the metabolism of iodine in patients with subacute thyroiditis. (*Arch. Intern. Med Chicago*, 101, 339, 1958.)
138. STUART (A.E.), ALLAN (W.S.A.). — The significance of basement — membrane changes in thyroid disease. (*Lancet*, 2, 1204, 1958.)

139. SAINT-PAUL (M.) et BONNET (J.L.). — Etude immunologique de certaines périspénites expérimentales chez le chien. (*Ann. Inst. Past.*, 1959, 96, 734.)
140. DECOURT (J.), EYQUEM (A.), CALMETTES (C.) et LONCHART (J.). — Sur un cas de goitre de Hashimoto consécutif à une thyroïdite ourlienne. Mise en évidence d'auto-anticorps. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 75, 773, 1959.)
141. MIESCHER (P.) et VORLAENDER (K.O.). — Immuno-pathologie clinique et expérimentale. (Flammarion, édit., Paris, 1959.)
142. VIGNALOU (J.), COLOMB (G.), BERTHAUX (P.) et LEMARCHAL. — Thyroïdites subaiguës et chroniques (*P.M.*, 67, 981, 1959.)
143. BASTENIÉ (A.). — Les thyroïdites chroniques latentes. Problèmes actuels d'endocrinologie et de nutrition, série n° 3, pp. 21-32, bibl. (Expansion scientifique française, éd. Paris, 1959.)
144. MAHAUX (J.). — Introduction à l'étude des phénomènes d'auto-immunisation antithyroïde en pathologie expérimentale et en clinique. (*V° réunion Endocrinol.* langue française, un vol. Masson, édit. Paris, 121, 1959.)
145. MAHAUX (J.). — Le rôle des réactions d'auto-immunité dans la pathologie du goitre d'Hashimoto. (*Rev. Franç. Et. Clin. Biol.*, 4, 9, pp. 885-887, 1959.)
146. BROWN (H.). and Mc GARITY (W.C.). — Chronic thyroiditis in childhood. (*J.A.M.A.*, 171, 1182, 1959.)
147. WHITE (R.G.). — Localization of auto-antigens in thyroid gland by fluorescent antibody technic. (*exp. Cell. Res.*, 7 suppl., 263, 1959.)
148. BELYAVIN (G.) and TROTTER (W.R.). — Investigation of thyroid antigens reacting with Hashimoto's sera: evidence for an antigen other than thyroglobulin. (*Lancet*, 1, 648, 1959.)
149. HOLBOROW (E.J.) and al. — Cytoplasmic localization of « complement-fixing » auto-antigen in human thyroid epithelium. (*Brit. J. Path.*, 40, 583, 1959.)
150. GOUDIE (R.B.), ANDERSON (J.R.) and GRAY (K.G.). — Complement fixing antithyroid antibodies in hospital patients with asymptomatic thyroid lesions. (*J. Path. Bact.*, 77, 389, 1959.)
151. BLIZZARD (R.M.) and al. — Thyroglobulin antibodies in multiple thyroid diseases. (*New England J. Med.*, 260, 112, 1959.)
152. PULVERTAFT (R.J.V.) and al. — Cytotoxic effects of Hashimoto's serum on human thyroid cells in tissue culture. (*Lancet*, 2, 214, 1959.)
153. Mc CONAHEY (W.M.), WOOLNER (L.B.), BLACK (B.M.) and KEATING (F.R., Jr.). — Effect of desiccated thyroid in lymphocytic (Hashimoto's) thyroiditis. (*J. Clin. Endocr.*, 19, 45-52, 1959.)
154. WOOLNER (L.B.), Mc CONAHEY (W.M.) and BEAHRS (O.H.). — Struma lymphomatosa (Hashimoto's thyroiditis) and related thyroidal disorders. (*J. Clin. Endocr.*, 1959, 19, 53-83.)
155. FEINBERG (W.D.), HOFFMAN (D.L.) and OWEN (C.A., Jr.). — The effects of varying amounts of stable iodide on the function of the human thyroid (*J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 19, 567-582, may 1959.)

156. DUNNING (E.J.). — Struma lymphomatosa: report of three cases in one family. (*J. Clin. Endocrinol.*, 19, 1121-1125, 1959.)
157. SMITHIES (O.). — Improved procedure for starch-gel electrophoresis: further variations in serum proteins of normal individuals. (*Biochem. J.*, 71, 585-587, 1959.)
158. HUBBLE (D.). — Diagnosis and treatment of auto-immunising thyroiditis. (*Scottish M. J.*, 4, 55-63, 1959.)
159. WASASTJERNA (C.). — Two auto-immune diseases in one patient: hemolytic anemia and Hashimoto's thyroiditis. (*Acta Med. Scandinav.*, 165, 299-304, 1959.)
160. HEATON (J.M.). — Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. (*Brit. M. J.*, 1, 466-469, 1959.)
161. BURNET (F.M.). — Clonal selection theory of acquired immunity. (*Vanderbilt University Press*, Nashville, 1959.)
162. CLINE (M.J.), SELENKOW (H.A.) and BROOKE (M.S.). — Auto-immunity in thyroid disease. (*New England J. Med.*, 260, 117, 1959.)
163. BEIERWALTES (W.H.), DODSON (V.N.) and WHEELER (A.H.). — Thyroid antibodies in families of cretins. (*J. Clin. Endocrinol.*, 19, 179, 1959.)
164. CARTER (A.C.), KAPLAN (S.A.), de MAYO (H.P.) and ROSENBLUM (D.J.). — An unusual case of idiopathic hypoparathyroidism, adrenal insufficiency, hypothyroidism and metastatic calcification. (*J. Clin. Endocrinol.*, 19, 1633, 1959.)
165. BEAVEN (D.W.), NELSON (D.H.), RENOLD (A.E.) and THORN (G.W.). — Diabetes mellitus and Addison's disease. (*New England J. Med.*, 261, 443, 1959.)
166. DONIACH (D.). — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 52, 178, 1959.
167. JOPLIN (G.F.) and FRASER (R.). — *Proc. Royal Soc. Med.*, 52, 177, 1959.
168. STEIN (A.A.). — A clinico-pathologic review of 80 cases of struma lymphomatosa. (*Surg., Gynec. and Obst.*, 109, 544, 1959.)
169. ARONS (W.R.), HYDOVITZ (J.D.). — The serum pattern of thyroid hormones in euthyroidism and hyperthyroidism. (*J. Clin. Endocr.*, 19, 548, 1959.)
170. FARRAN (H.E.A.), LEA (A.J.), GOOLDEN (A.W.G.), ABBATT (J.D.). — Iodinated tyrosines in the plasma of patients with thyrotoxicosis. (*Lancet*, 1, 193, 1959.)
171. CARR (E.A., Jr.), BIERWALTES (W.A.), SPAFFORD (N.R.), DUNCAN (L.L.) and STAMBAUGH (R.A.). — Activity of iodotyrosine deshalogenase in « normal » and diseased human thyroid. (*J. Clin. Endocr.*, 19, 1282, 1959.)
172. SAPHIR (O.). — A textbook in systemic pathology. (*New York: Grune and Stratton*, vol. 2, p. 1410, 1959.)
173. ROITT (I.M.) and DONIACH (D.) in SHAFFER (J.H.). — Mechanisms of hypersensitivity. (Logrippo G.A. and Chase, M.W. (eds). *Henry Ford Hospital International Symposium*, Little Brown and Company, Boston, pp. 325-347, 1959.)

174. De GENNE (L.). — Thyroïdites subaiguës et chroniques. Maladies des glandes endocrines, (mise à jour 1960, 1 vol., pp. 187-188, bibl., Flammarion éd.)
175. EYQUEM (A.). — Le syndrome biologique des thyroïdites. (*Actualité Endocrinol. Méd. Pratique*, éd., 211, 1960.)
176. POLLOCK (W.F.) and SPRONG (D.H., Jr.). — Surgical aspects of thyroiditis. (*Arch. Surg.*, 80, 720, 1960.)
177. ASTWOOD (E.B.) and al. — Treatment of goiter and thyroid nodules with thyroid. (*J.A.M.A.*, 174, 459, 1960.)
178. BERGLUND (G.), BROBERGER (O.) and ZETTERSTROM (R.). — Hashimoto's disease in childhood: clinical and immunological study of 5 cases. (*Acta Paediat.*, 49, 663, 1960.)
179. CLAYTON (G.W.) and JOHNSON (C.M.). — Struma lymphomatosa in children: report of 12 cases. (*J. Paediat.*, 57, 410, 1960.)
180. ROITT (I.M.) and DONIACH (D.). — Thyroid auto-immunity. (*Brit. Med. Bull.*, 16, 152, 1960.)
181. HOLBOROW (E.J.). — Serum antinuclear factor and auto-immunity. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 53, 625, 1960.)
182. DONIACH (D.), HUDSON (R.V.) and ROITT (I.M.). — Human auto-immune thyroiditis: clinical studies. (*Brit. Med. J.*, 1, 365, 1960.)
183. BLIZZARD (R.M.) and CHANDLER (R.W.). — The history and present concepts of auto-immunization in thyroid disease. (*J. Pediat.*, 57, 399, 1960.)
184. TERPLAN (K.L.) and al. — Experimental thyroiditis in rabbits, guinea pigs and dogs following immunization with thyroid extract of their own and of heterologous species. (*Amer. J. Path.*, 36, 213, 1960.)
185. IRVINE (W.J.). — An investigation of the pathogenesis of Hashimoto's disease by thyroid tissue culture. (*J. Endocrin.*, 20, 83, 1960.)
186. IRVINE (W. J.). — The cytotoxic factor in thyroid disease. (*Scot. Med. J.*, 5, 511, 1960.)
187. EASON (J.). — (*Edinb. Med. J.*, 35, 169, 1928): quoted by Smart G.A. and Owens S.G.: Thyroid antibodies and thyroiditis. (*Postgrad. Med. J.*, 36, 442, 1960.)
188. HALL (R.), OWEN (S.G.) and SMART (G.A.). — Evidence for genetic predisposition to thyroid auto-antibody formation. (*Lancet*, 2, 187, 1960.)
189. WAYNE (E.J.). — Clinical and metabolic studies in thyroid disease. (*Brit. Med. J.*, 1, 1960.)
190. Auto-immune thyroid disease (editorial). (*Brit. M. J.*, 1, 407-408, feb. 6, 1960.)
191. BLIZZARD (R.M.), CHANDLER (R.W.), LANDING (B.H.), PETTIT (M.D.) and WEST (C.D.). — Maternal auto-immunization to thyroid as a probable cause of athyrotic cretinism. (*New England J. Med.*, 263, 327-336, aug. 18, 1960.)

192. FLOYD (J.C., Jr.), BEIERWALTES (W.H.), DODSON (V.N.) and CARR (E.A., Jr.). — Defective iodination of tyrosine, a cause of nodular goiter? (*J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 20, 881-888, june 1960.)
193. MURRAY (I.P.) and Mc GIRR (E.M.). — Radioactive iodine studies in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. (*Brit. M. J.*, 1, 838-841, march 19, 1960.)
194. PARIS (J.), Mc CONAHEY (W.M.), OWEN (C.A., Jr.), WOOLNER (L.B.) and BAHN (R.C.). — Iodide Goiter. (*J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 20, 57-67, jan. 1960.)
195. SHEPHERD (W.D.), LIPINSKI (E.) and TAYLOR (H.E.). — Experimental thyroiditis: an appraisal of auto-immune mechanisms in its production. (*Lancet*, 2, 739-741, oct. 1, 1960.)
196. SUTHERLAND (J.M.), ESSELBORN (V.M.), BURKET (R.L.), SKILLMAN (T.B.) and BENSON (J.T.). — Familial nongoitrous cretinism apparently due to maternal antithyroid antibody; report of a family. (*New England J. Med.*, 263, 336-341, aug. 18, 1960.)
197. OWEN (C.A., Jr.), Mc CONAHEY (W.M.), CHILDS (D.S., Jr.) and Mc KENZIE (B.F.). — Serum « thyroglobulin » in thyroidal carcinoma. (*J. Clin. Endocrinol.*, 20, 187-204, 1960.)
198. BLOCH (K.J.) and al. — Sjögren's syndrome. I — Serologic reactions in patients with Sjögren's syndrome, with and without rheumatoid arthritis. (*Arthritis and Rheumatism*, 3, 287-297, 1960.)
199. SHANDS (W.C.). — Carcinoma of the thyroid in association with struma lymphomatosa. (*Ann. Surg.*, 151, 675, 1960.)
200. CRILE (J.) Jr. — Discussion on Carcinoma of the thyroid. (*Ann. Surg.*, 151, 682, may 1960.)
201. BLOCH (K.J.), WOHL (M.J.), VAIFLER (N.J.), OGLESBY (R.B.), SHIP (I.I.) and BUNIM (J.J.). — Sjögren's syndrome: occurrence of unusual clinical features, vascular lesions and immunological reactions in 31 cases, (Abstract). In. (Proc. of the Am. Rheumatism Assoc. Annual Meeting, 40, june 9-11, 1960.)
202. McCONKEY (B.) and CALLAGHAN (P.). — Thyroiditis and cirrhosis of the liver. (*Lancet*, 1, 939, 1960.)
203. CLOUGH (P.W.). — Auto-immunization and auto-antibodies. (*Ann. Intern. Med.*, 52, 930, 1960.)
204. BIRD (R.), FARRAN (H.E.A.). — A sensitive method for the detection of iodinated compounds in human plasma, and its applications in the study of thyrotoxicosis. (*J. Clin. Endocr.*, 20, 81, 1960.)
205. HACKETT (E.), BEECH (M.) and FORBES (I.J.). — (*Aust. Ann. Med.*, 9, 93, 1960.)
206. HACKETT (E.), BEECH (M.) and FORBES (I.J.). — (*Lancet*, 2, 402, 1960.)
207. SAINT-PAUL (M.) (Paris). — La maladie de Hashimoto. (*Vie Méd.*, 42, octobre 1961.)

208. CHIMENES (H.), KLOTZ (H.P.) et SORS (C.). — Histoire naturelle de la maladie de Hashimoto (thyroïdose involutive). Etude de seize observations complètes et de dix cas-frontière. Les éléments du diagnostic clinique de la maladie. Essai d'interprétation étiopathogénique. (*Sem. Hôp. Paris*, 20 novembre 1961.)
209. VICKERY (A.L.) and HAMLIN (E., Jr.). — Struma lymphomatosa (Hashimoto's disease): observations on repeated biopsies in sixteen patients. (*New Engl. J. Med.*, 264, 226, 1961.)
210. JOHNSTON (D.E.) and HOWLAND (J.). — Auto-immune thyroiditis induced by gamma irradiation and by passive transfer of antithyroid antibodies. (*Amer. J. Dis. Child.*, 102, 505, 1961.)
211. IRVINE (W.J.). — An investigation of the pathogenesis of Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre) by thyroid tissue culture. Advances in thyroid research. Transactions of the fourth International Goitre Conference. (Edited by Pitt-Rivers (R.), New York, Pergamon Press, pp. 154-162, 1961.)
212. LEBŒUF (G.) and al. — Auto-immune thyroiditis and viral infection. (*Amer. J. Dis. Child.*, 102, 505, 1961.)
213. VAN WYK (J.J.). — Discussion of auto-immune thyroiditis, in: Transactions of the Society for Pediatric Research, 31st annual meeting. (*Amer. J. Dis. Child.*, 102, 507, 1961.)
214. McMASTER (P.R.B.), LERNER (E.M.) and EXUM (E.D.). — Relationship of delayed hypersensitivity and circulating antibody to experimental allergic thyroiditis in inbred guinea pigs. (*J. Exp. Med.*, 113, 611, 1961.)
215. MIESCHER (P.), GORSTEIN (F.) and BENECERRAF (B.). — Studies on experimental immune thyroiditis in the guinea pig. (*Fed. Proc.*, 20, 40, 1961.)
216. FELIX-DAVIES (D.) and WAKSMAN (B.H.). — Passive transfer of experimental immune thyroiditis in guinea pigs. (*Arthritis and Rheumatism*, 4, 416, 1961.)
217. PORTER (D.D.) and FENNELL (R.H.). — Serological and immunohisto-chemical study of human and experimental thyroiditis. (*New Engl. J. Med.*, 265, 830, 1961.)
218. BALFOUR (B.M.) and al. — Fluorescent antibody studies in human thyroiditis: auto-antibodies to an antigen of the thyroid colloid distinct from thyroglobulin. (*Brit. J. Exp. Path.*, 42, 307, 1961.)
219. BUCHANAN (W.W.), KOUTRAS (D.A.), ALEXANDER (W.D.), CROOKS (J.), RICHMOND (M.H.), McDONALD (E.M.) and WAYNE (E.J.). — Iodine metabolism in Hashimoto's thyroiditis. (*J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 21, 806-816, july 1961.)
220. McCONAHEY (W.M.), KEATING (F.R., Jr.), BUTT (H.R.) and OWEN (C.A., Jr.). — Comparison of certain laboratory tests in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. (*J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 21, 879-886, aug. 1961.)
221. PARIS (J.), McCONAHEY (W.M.), TAUXE (W.N.), WOOLNER (L.B.) and BAHN (R.C.). — The effect of iodides on Hashimoto's thyroiditis. (*J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 21, 1037-1043, sept. 1961.)

222. WHITE (R.G.), BASS (B.H.) and WILLIAMS (E.). — Lymphadenoid goiter and the syndrome of systemic lupus erythematosus. (*Lancet*, 1, 368-373, feb. 18 1961.)
223. IRVINE (W.J.), MCGREGOR (A.G.), STUART (A.E.) and HALL (G.H.). — Hashimoto's disease in uniovular twins. (*Lancet*, 2, 850-853, 1961.)
224. BOWERS (C.Y.), MURISON (P.J.), GORDON (D.L.) and LOCKE (W.). — Effect of thyrotropin on serum protein-bound iodine level in various thyroid diseases. (*J. Clin. Endocrinol.*, 21, 465-471, 1961.)
225. McMASTER (P.D.) and FRANZ (R.E.). — Effect of adrenocorticosteroids upon antibody formation. (*Metabolism*, 10, 990-1005, 1961.)
226. BUCHANAN (W.W.) et al. — Association of Hashimoto's thyroiditis and rheumatoid arthritis. (*Lancet*, 1, 245-248, 1961.)
227. GIBSON (H.J.). — Serological tests for rheumatoid arthritis. (186, 179-182, 1961.)
228. MIKKELSON (W.M.), DODGE (H.J.), DUFF (I.F.), EPSTEIN (F.H.) and NAPIER (J.A.). — Clinical and serologic estimates of prevalent rheumatoid arthritis in population of Tecumseh, Michigan, 1959-1960 (Abstract). (*J. Lab. and Clin. Med.*, 58, 944, 1961.)
229. PARKER (R.H.) and BEIERWALTES (W.H.). — Thyroid antibodies during pregnancy and in the new-born. (*J. Clin. Endocr.*, 21, 792, 1961.)
230. BURNET (F.M.). — The new approach to immunology. (*New-England J. Med.*, 264, 24, 1961.)
231. WAKSMAN (B.H.), ARBOUYS (S.) and ARNASON (B.G.). — The use of specific « lymphocyte » antisera to inhibit hypersensitivity reactions of the delayed type. (*J. Exper. Med.*, 114, 997, 1961.)
232. LEBCEUF (G.), BONGIOVANNI (A.M.), STEIKER (D.D.) and EBERLEIN (W.R.). — Immunologic and thyroid function studies in euthyroid children with goiter. (*J. Pediat.*, 58, 477, 1961.)
233. JONEW (H.E.H.) and ROITT (I.M.). — Experimental auto-immune thyroiditis in the rat. (*Brit. J. Exper. Path.*, 42, 546, 1961.)
234. BEIERWALTES (W.H.), SCHMIDT (R.W.), DODSON (V.N.) and CARR (E.A., Jr.). — Rabbit pregnancies after immunization with extract of thyroid gland. (*Endocrinology*, 69, 863, 1961.)
235. SCLARE (G.) and TAYLOR (G.). — Experimental thyroiditis and placental transfer of auto-antibodies. (*J. Path. Bact.*, 82, 29, 1961.)
236. BUNIM (J.J.). — A Broader spectrum of Sjögren's syndrome and its pathogenetic implication. (*Ann. Rheumat. Dis.*, 20, 1, 1961.)
237. ANDERSON (J.R.), GRAY (K.G.), BECK (J.S.) and KINNEAR (W.F.). — Precipitating auto-antibodies in Sjögren's disease. (*Lancet*, 2, 436, 1961.)
238. HIJMANS (W.), DONIACH (D.), ROITT (I.M.) and HOLBOROW (E.J.). — Serological overlap between lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and thyroid auto-immune disease. (*Brit. Med. J.*, 5257, 909, 1961.)

239. PETTIT (M.D.), LANDING (B.H.) and GUEST (G.M.). — Anti-thyroid antibody in juvenile diabetics. (*J. Clin. Endocrinol.*, 21, 209, 1961.)
240. BUCHANAN (W.W.), ALEXANDER (W.D.), CROOKS (J.), KOUTRAS (D.A.), WAYNE (E.G.), ANDERSON (J.R.) and GOUDIE (R.B.). — Association of thyrotoxicosis and auto-immune thyroiditis. (*Brit. M. J.*, 5229, 843, 1961.)
241. ZIFF (M.). — Genitics, hypersensitivity, and the connective tissue diseases. (*Am. J. Med.*, 30, 1, 1961.)
242. HARVEY (A.M.), SCOTT (J.T.) and SHULMAN (L.E.). — The development of connective tissue disease in patients with chronic false-positive tests for syphilis. Inc. (*Proceedings of the tenth Congress of the International League against Rheumatism*, p. 812, Rome, sept 3-7 1961.)
243. SELENKOW (H.A.), CLINE (M.J.) and FUDENBERG (H.). — Thyroid auto-antibodies and a biologic false-positive reaction to the test for syphilis. (*Am. J. Med.*, 31, 144, 1961.)
244. MAHAUX (J.), de PAEFFE (J.) and NAETS (J.P.). — Auto-immune thyroiditis associated with systematic lupus erythematosus. (*Lancet*, 2, 550, 1961.)
245. CATTERALL (R.D.). — Collagen disease and the chronic serological false-positive phenomenon. (*Quart. J. Med.*, 30, 41, 1961.)
246. MARGOLIUS (A., Jr.), JACKSON (D.P.) and RATNOFF (O.D.). — Circulating anti-coagulants: a study of 40 cases and a review of the literature. (*Medecine*, 40, 145, 1961.)
247. ROITT (I.M.) and DONIACH (D.). — Auto-immunization and thyroid disease. (*Brit. M. J.*, 1, 490, 1961.)
248. ANDERSON (J.R.), GOUDIE (R.B.), GRAY (K.G.) and BUCHANAN (W.W.). — Antibody to thyroglobulin in patients with collagen diseases. (*Scot. med. J.*, 6, 449, 1961.)
249. PEARD (M.C.). — Lymphadenoid goitre with hypothyroidism, exophtalmos, pretibial myxedema and acropachy. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 54, 342-343, april 1961.)
250. ROBERTS (L.). — Primary reticulosarcoma of the thyroid gland. (*Postgrad. M. J.*, 37, 481, 1961.)
251. METCALFE (W.J.) and SCLARE (G.). — Primary lymphosarcoma of the thyroid. (*Brit. J. Surg.*, 48, 541, 1961.)
252. MACKSOOD (W.), RAPPORT (R.C.) and HODGES (F.). — Increasing incidence of Hashimoto's disease. (*Arch. Surg.*, 85, 384, 1961.)
253. FULTHORPE (A.J.) and al. — A stable sheep cell preparation for detecting thyroglobulin auto-antibodies and its clinical applications. (*J. Clin. Path.*, 14, 654, 1961.)
254. BLACKBURN (G.) and O'GORMAN (P.). — Hashimoto's disease. (*Guy's hosp. Rep.*, 110, 379, 1961.)
255. HILL (O.W.). — Thyroglobulin antibodies in 1297 patients without thyroid disease. (*Brit. M. J.*, 1, 1793, 1961.)

256. RUDMAN (I.), NOVOTA (O.J.) and KEENER (R.L.) (Frankfort, Ill.). — Complications of Hashimoto thyroiditis Surgery. (*Arch. Surg.*, 83, 822-824, 1961.)
257. SMART (G.A.) and OWEN (S.G.). — Thyroiditis and hypothyroidism. (*J. Chron. Dis.*, 14, 537, 1961.)
258. DOEBBLER (T.Y.) and ROSE (N.R.). — The role of adjuvants in experimental auto-immune thyroiditis. (*Fed. Proc.*, 20, 39, 1961.)
259. MIESCHER (P.), GORSTEIN (F.), BENACERRAF (B.) and GELL (P.G.H.). — Studies on the pathogenesis of experimental immune thyroiditis. (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 107, 12, 1961.)
260. THIBAUT (Ph.). — La thyroïdose chronique d'Hashimoto. (*La Presse Médicale*, 10, n° 12, 10 mars 1962.)
261. DEBRAY (J.). — Modifications hématologiques au cours du L.E.D. en dehors de l'étude de la cellule de Hargraves. Leur apport au diagnostic et à la conception de la maladie lupique. (*Sem. Hôp. Paris*, 38, 46-55, 1962.)
262. BERTHAUX (P.). — Etude critique des maladies par auto-anticorps. (*Sem. Hôp. Paris*, 38, 1, pp. 89-96, 1962.)
263. JOUVE (J.E.). — A propos des goitres qu'il faut opérer. (*Conc. Méd.*, 84, 5, pp. 609-616, 1962.)
264. CHANDLER (R.W.), BLIZZARD (R.M.), HUNG (W.) and KYLE (M.A.). — Incidence of thyrocytotoxic factor and other antithyroid antibodies in mothers of cretins. (*New Engl. J. Med.*, 267, 376-380, 1962.)
265. HUNG (W.), WILKINS (L.) and BLIZZARD (R.M.). — Medical therapy of thyrotoxicosis in children. (*Pediatrics*, 30, 17-26, 1962.)
266. SAXENA (K.M.) and CRAWFORD (J.D.) (Mass. Gen. Hosp., Boston). — Juvenile lymphocytic thyroiditis. (*Pediatrics*, 30, 917-926, 1962.)
267. BEAHR (O.H.), WOOLNER (L.B.), ENGEL (S.) and MCCONAHEY (W.M.) (Rochester, Minnesota). — Needle biopsy of the thyroid gland and management of lymphocytic thyroiditis. (*Surg. Gyn. and Obstetrics*, 114, 636-639, 1962.)
268. BELL (G.O.). — Hashimoto's thyroiditis (Struma lymphomatosa). (*Surg. Clin. of N. Am.*, 42, 647-653, 1962.)
269. DE GROOT (L.J.), HALL (R.), McDERMOTT (W.V.) and DAVIS (A.M.), (Boston). — Hashimoto's thyroiditis: a genetically conditioned disease. (*New Engl. J. of Med.*, 267, 267-273, aug. 9 1962.)
270. BLIZZARD (R.M.), HUNG (W.), CHANDLER (R.W.), AGETO (T., Jr.), KYLE (M.) and WINSHIP (T.) (Baltimore, Maryland, and Washington D.C.). — Hashimoto's thyroiditis: Clinical and Laboratory Response to prolonged cortisone therapy. (*New Engl. J. of Med.*, 267, 1015-1020, nov. 15 1962.)
271. MCCONAHEY (W.M.), KEATING (F.R., Jr.), BEAHR (O.H.) and WOOLNER (L.B.). — On increasing occurrence of Hashimoto's thyroiditis. (*J. Clin. Endocrinol.*, 22, 542-544, 1962.)
272. HALL (R.). — Immunologic aspects of thyroid function. (*New Engl. J. Med.*, 266, 1204, 1962.)

273. MELLORS (R.C.), BRZOSKO (W.J.) and SONKIN (L.S.). — *Amer. J. Path.*, 41, 425, 1962.
274. BURNET (F.M.) and MACKAY (I.R.). — *Lancet*, 2, 1030, 1962.
275. HJORT (T.) and PEDERSON (G.T.). — *Lancet*, 2, 259, 1962.
276. HALL (R.), OWEN (S.G.) and SMART (G.A.). — (*Ibid.*, 2, 401, 1962.)
277. EINHORN (J.) and FRANZEN (S.). — Thin-needle Biopsy in the diagnosis of thyroid disease. (*Acta Radiol.*, 58, 321-336, oct. 1962.)
278. CHESKY (V.E.), HELLWIG (C.A.) and WELCH (J.W.). — Cancer of thyroid associated with Hashimoto's disease: an analysis of 48 cases. (*Am. Surgeon*, 28, 678-685, oct. 1962.)
279. SCHLICKE (C.P.), HILL (J.E.) and SCHULTZ (G.F.). — Carcinoma in chronic thyroiditis. (*Surg. Gynec. and Obst.*, 111, 552-556, nov. 1962.)
280. WAKSMAN (B.H.). — Auto-immunization and the lesions of auto-immunity. (*Medicine*, 41, 93, 1962.)
281. LAWRENCE (H.S.). — The relevance of delayed allergy and homograft sensitivity to auto-immune disease. (*Bull. Rheumat. Dis.*, 12, 279, 1962.)
282. KARUSH (F.) and EISEN (H.A.). — A theory of delayed hypersensitivity. (*Science*, 136, 1032, 1962.)
283. MILGROM (F.) and WITEBSKY (E.). — Auto-antibodies and auto-immune disease. (*J.A.M.A.*, 181, 706, 1962.)
284. DONIACH (D.) and ROITT (I.M.). — Present concepts of thyroid auto-immunity. (*Modern trends in endocrinology*, 2nd series, London, 1962, Butterworth and Co., Ltd.)
285. FORBES (I.J.), ROITT (I.M.), DONIACH (D.) and SOLOMON (I.L.). — The thyroid cytotoxic auto-antibody. (*J. Clin. Invest.*, 41, 996, 1962.)
286. IRVINE (W.J.). — Studies on the cytotoxic factor in thyroid disease. (*Brit. M. J.*, 5290, 1444, 1962.)
287. ANDERSON (J.R.), BUCHANAN (W.W.), GOUDIE (R.M.) and GRAY (K.G.). — Diagnostic tests for thyroid antibodies: a comparison of the precipitin and latex-fixation (Hyland TA) tests. (*J. Clin. Path.*, 15, 462, 1962.)
288. CHANDLER (R.W.), KYLE (M.A.), HUNG (W.) and BLIZZARD (R.M.). — Experimentally induced auto-immunization disease of the thyroid. (*Pediatrics*, 29, 961, 1962.)
289. BECKER (K.L.), FERGUSON (R.H.) and MCCONAHEY (W.M.). — Connective tissue diseases and symptoms associated with Hashimoto's thyroiditis. (*Arthritis Rheum.*, 5, 282, 1962.)
290. BUCHANAN (W.W.), CROOKS (J.), KOUTRAS (D.A.), MELROSE (A.G.) and GOUDIE (R.B.). — The association of auto-immune thyroiditis and cirrhosis of the liver. (*Scot. M. J.*, 7, 22, 1962.)
291. MEAD (R.K.). — Auto-immune Addison's disease. (*New England J. Med.*, 266, 583, 1962.)

292. BLIZZARD (R.M.), CHANDLER (R.W.), KYLE (M.A.) and HUNG (W.). — Adrenal antibodies in Addison's disease. (*Lancet*, 2, 901, 1962.)
293. CHRISTY (N.P.), HOLUB (D.A.) and TOMASI (T.B.). — Primary ovarian, thyroidal and adrenocortical deficiencies simulating pituitary insufficiency, associated with diabetes mellitus. (*J. Clin. Endocrinol.*, 22, 155, 1962.)
294. HARVEY (A.M.). — Auto-immune disease and the chronic biologic false-positive test for syphilis. (*J.A.M.A.*, 182, 513, 1962.)
295. DONIACH (D.) and ROITT (I.M.). — Auto-antibodies in disease. (*Ann. Rev. Med.*, 13, 213, 1962.)
296. HIJMANS (W.), DONIACH (E.), ROITT (I.M.) and HOLBOROW (E.J.). — Serological overlap between lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and thyroid auto-immune disease. (*Brit. M. J.*, 2, 909, 1962.)
297. TUFFANELLI (O.L.) and WINKELMANN (R.K.). — Scleroderma and its relationship to the « collagenoses »: dermatomyositis, lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. (*Am. J. M. Sc.*, 243, 133, 1962.)
298. WELBY (M.L.) and HETZEL (B.S.). — Demonstration of iodotyrosines in human plasma in response to thyroid stimulation. (*Nature*, 193, 752, 1962.)
299. SENHAUSER (D.A.), HAZARD (J.B.), WILLIAMS (F.C.) and CRILE (G. Jr.). — (*Amer. J. Clin. Path.*, 38, 482, 1962.)
300. SKANSE (B.) and NILSSON (S.B.). — *Acta Med. Scand.*, 172, 505, 1962.
301. HALL (R.), SAXENA (K.M.) and OWEN (S.G.). — *Lancet*, 2, 1291, 1962.
302. BUFFAT (J.D.). — La thyroïdose d'Hashimoto. Clinique de la Source. Ecole romande d'infirmières de la Croix-Rouge suisse. Lausanne. (*Helvetica Chirurgica Acta*, 112, 1963.)
303. DECOURT (J.), EYQUEM (A.), SAVOIE (J.C.) et CALMETTES (C.). — Les anticorps antithyroïdiens au cours des affections thyroïdiennes. (*Rapport au X^e Congrès italien d'Endocrinologie, Pavie, 18-20 octobre 1963*, 501.)
304. DELARUE (J.), CHOMETTE (G.) et BROCHERIOU (C.). — Granulome hypophysaire à cellules géantes. A propos d'une observation. (*Arch. Anat. path.*, 11, 185-188, 1963.)
305. PRIOR (J.T.) and FAIRCHILD (R.D.) (Syracuse, New York). — Thyroid neoplasms and coexistent thyroiditis. Observations on 15 cases. (*Am. J. of Surg.*, 106, 57-63, 1963.)
306. BECKER (K.L.), FERGUSON (R.H.) and MCCONAHEY (W.M.) (Rochester, Minnesota). — The connective-tissue diseases and symptoms associated with Hashimoto's thyroiditis. (*New-England J. Med.*, 268, 277-280, 7 feb. 1963.)
307. VOLPE (R.), EZRIN (C.), JOHNSTON, McALLISTER (W.) and STEINER (J.W.). — Genetic factors in Hashimoto's struma. (*Le J. de l'Assoc. méd. Canadienne [Can. Med. Assoc. J.]*, 88, 915-919, may 1963.)
308. WELCH (J.W.) and HELLWIG (C.A.) (Halstead, Kansas). — Needle Biopsy of the thyroid gland: an evaluation. (*J. of Internat. Coll. Surgeons*, 40, 483-491, 1963.)

309. SOLOMON (I.L.) and BLIZZARD (R.M.) (Baltimore, MD). — Auto-immune disorders of endocrine glands. (*J. of Pediatrics*, 63, 1021-1033, 1963.)
310. BECKER (K.L.), FERGUSON (R.H.) and McCONAHEY (W.M.). — Clinical observations on rheumatoid arthritis associated with Hashimoto's thyroiditis. (*Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 38, 153-155, 24 april 1963.)
311. BECKER (K.L.), TITUS (J.L.), WOOLNER (L.B.) and FERGUSON (R.H.). — Thyroiditis and rheumatoid arthritis. (*Proc. Staff Meet., Mayo Clin.*, 38, 125-129, march 27 1963.)
312. ELKABIR (D.J.), DONIACH (D.) and TURDER-WARWICK (R.). — *J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 23, 510, 1963.
313. PITTMAN (J.A.). — Diagnosis and treatment of thyroid disease. (*F.A. Davis Co, Philadelphia*, 78, 1963.)
314. BAUM (J.). — 7S and macroglobulin antithyroglobulin antibodies in the connective tissue diseases. (*Tenth Interim Session of the Am. Rheumatism Assoc.*, 1963.)
315. HEIMER (R.), LEVIN (F.M.) and RUDD (E.). — Globulins resembling rheumatoid factor in serum of the aged. (*Amer. J. Med.*, 35, 175, 1963.)
316. HAYDAR (N.A.). — Exophtalmos, digital clubbing and pretibial myxedema in thyroiditis. (*J. Clin. Endocrinol.*, 23, 215-217, feb. 1963.)
317. MASON (R.E.) and WALSH (F.B.). — Exophtalmos in hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis. (*Bull. John Hopkins Hosp.*, 112, 323-329, june 1963.)
318. CRILE (G., Jr.). — Lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma of the thyroid. (*Surg., Gynec. and Obst.*, 116, 449, 1963.)
319. HUNG (W.) and WINSHIP (T.). — Struma lymphomatosa in Mother and Daughter. (*J. Clin. Endocrinol.*, 23, 465, 1963.)
320. SCHUG (R.H.). — Hashimoto's disease. (*Amer. Surg.*, 29, 104, 1963.)
321. MOWER (M.M.) and al. — An evaluation of the Latex. Anti-thyroglobulin test in thyroiditis. (*Sinai Hosp. J.*, 11, 99, 1963.)
322. HUNG (W.), WINSHIP (T.) and LOVRIEN (E.). — Grand Rounds : Hashimoto's thyroiditis. (*Clin. Proc. Child. Hosp., Wash.*, 19, 291, 1963.)
323. FLAX (M.H.), JANKOVIC (B.D.) and SELL (S.). — Experimental allergic thyroiditis in the guinea pig. I. Relationship of delayed hypersensitivity and circulating antibody to the development of thyroiditis. (*Lab. Invest.*, 12, 119, 1963.)
324. MCGIVEN (A.R.). — *New Zeal. Med. J.*, 62, 971, 1963.
325. GOODMAN (M.), ROSENBLATT (M.), GOTTLIEB (J.S.), MILLER (J.) and CHEN (C.H.). — (*Arch. Gen. Psychiat., Chicago*, 8, 518, 1963.)
326. MORETTI (G.), RIVIÈRE (J.), STAEFFEN (J.), MULET (M.) et AMOURETTI (M.). — Thyroïdite de Hashimoto, lupus érythémateux et purpura thrombopénique : association auto-immune. (*Sem. Hôp. Paris*, 49, 14 nov. 1964.)

327. BASTENIÉ (P.A.), NÈVE (P.), BONNIJNS (M.) et ERMANS (A.). — Les thyroïdites chroniques latentes. (*Actualités endocrinol.*, 5^e série, Expansion scient. franç., édit., 127, 1964.)
328. DECOURT (J.), EYQUEM (A.), SAVOIE (J.C.) et CALMETTES (C.). — Les phénomènes d'auto-immunisation en pathologie thyroïdienne. (*Sem Hôp. Paris*, 32, 1851, 1964.)
329. DONIACH (D.) et ROITT (I.M.). — Les relations entre l'anémie pernicieuse et la pathologie thyroïdienne à la lumière des études immunologiques. (*Actualités endocrinologiques*, 5^e série, l'Expansion, édit., 121, 1964.)
330. NÈVE (P.), THYS (O.) et BASTENIÉ (P.A.). — Anticorps antithyroglobuline chez des patients sans affection thyroïdienne. (*Sem. Hôp. Paris [Médecine dans le monde]*, 40, 25, 1964.)
331. SCHULMAN (L.E.) and HARVEY (A. McGEHEE) (Baltimore, MD). — Hashimoto's thyroiditis in false-positive reactors to the tests for syphilis. (*Amer. J. of. Med.*, 36, 174-187, feb. 1964.)
332. FERGUSON (R.H.) and BECKER (K.L.) (Mayo Clin., Rochester, Minnesota). — Hashimoto's thyroiditis and the collagen diseases. (*Postgrad. Med. J.*, september 1964.)
333. WOOLNER (L.B.). — Thyroiditis: classification and clinicopathologie correlation. (*The Thyroid*, J.B. Hazard, D.E. Smith (ed.). The Williams and Wilkins Co, Baltimore, p. 123, 1964.)
334. TORIZUKA (K.), FLAX (M.H.), STANBURY (J.B.). — Metabolic studies on experimental allergic thyroiditis. (*Endocrinology*, 74, 746, 1964.)
335. PILEGGI (V.J.), SEGAL (H.A.) and GOLUB (O.J.). — Determination of organic iodine compounds in serum. III. Iodotyrosines in normal human serum. (*J. Clin. Endocr.*, 24, 273, 1964.)
336. MIKAL (S.). — Primary lymphoma of the thyroid gland. (*Surgery*, 55, 233, 1964.)
337. HERRICK (W.C.). — Primary malignant lymphoma of the thyroid gland. (*J. Internat. Coll. Surgeons*, 41, 657, 1964.)
338. COX (M.T.). — Malignant lymphoma of the thyroid. (*J. Clin. Path.*, 17, 591, 1964.)
339. ZARNO (E.C.) and GUERRA (W.). — Hashimoto's disease (struma lymphomatosa), in identical twins. (*Arch. Intern. Med.*, 113, 70, 1964.)
340. LEBŒUF (G.) and BONGIOVANNI (A.M.). — Thyroiditis in childhood. (*Advances Pediat.*, 13, 183, 1964.)
341. NILSSON (L.R.) and DONIACH (D.). — Auto-immune thyroiditis in children and adolescents. I. Clinical studies. (*Acta paediat.*, 53, 255, 1964.)
342. ALARCÓN-SEGOVIA (D.), HERSKOVIC (T.), WAKIM (K.G.), GREEN (P.A.) and SCUDAMORE (H.H.). — (*Amer. J. Med.*, 36, 485, 1964.)
343. CHAPTAL (J.), JEAN (R.), BONNET (H.), PAGES (A.) et OTHONEL (J.). — Thyroïdite lymphocytaire chez une fillette de 6 ans. (*Hôpital Saint-Charles*, Montpellier, 1965.)

344. DECOURT (J.) et MAUVAIS-JARVIS (P.). — La thyroïdite chronique de Hashimoto. (*La Revue du Praticien*, t. XV, 15, 21 mai 1965.)
345. SCAZZIGA (B.R.), LEMARCHAND-BÉRAUD (Th.) et VANNOTTI (A.). — Aspects clinique et biologique de la thyroïdite chronique auto-immunitaire. (Clinique méd. universitaire, Lausanne. Directeur : Prof. A. VANNOTTI. *J. suisse de médecine*, 3 juillet 1965.)
346. CALVET (J.), COLL (J.) et FOURNIÉ (E.). — Thyroïdite d'Hashimoto avec signes d'hyperthyroïdie et paralysie récurrentielle. (*J.F.O.R.L.*, XIV, 8, 1965.)
347. BASTENIÉ (P.A.), NÈVE (P.), BONNYNS (M.), ERMANS (A.M.) et MALAISSE (Fr.). — Myxœdème franc de l'adulte et thyroïdite chronique latente. (*Bull. Acad. Méd. Belg.*, 7^e série, 5, 137, 1965.)
348. DICHLIEN (B.). — Deux cas de goitre lymphomateux de Hashimoto. (Institut de hautes études médicales « I.P. Pavlov » de Plovdiv, Bulgarie. *Folia medica*, tomos VII, fasciculus 1, 1965.)
349. THIER (S.O.), BLACK (P.), WILLIAMS (H.E.), ROBBINS (J.). — Chronic lymphocytic thyroiditis: report of a kindred with viral, immunological and chemical studies. (*J. Clin. Endocr.*, 25, 65, 1965.)
350. MASI (A.T.), HARTMANN (W.H.), HAHN (B.H.), ABBEY (H.) and SCHULMAN (L.E.). — Hashimoto's disease. A clinicopathological study with matched controls. Lack of significant associations with other « auto-immune » disorders. (*Lancet*, 1, 123-126, janv. 1965.)
351. SHANE (L.L.), VALENSI (O.J.), SOBREVILLA (L.) and GABRILOVE (J.L.). — Chronic thyroiditis. A potentially confusing clinical picture. (*Amer. J. Med. Sciences*, 250, 532-541, nov. 1965.)
352. THOMAS (W.C., J.), ANDERSON (R.M.), JURKIEWICZ (M.J.), ARAUJO (J.D.) and BLIZZARD (R.M.). — Clinical studies in thyroiditis. (*Annals of Int. Med.*, 62, 808-818, nov. 1965.)
353. BUCHANAN (W.W.). — The relationship of Hashimoto's thyroiditis to rheumatoid arthritis. (*Geriatrics*, 20, 941-948, nov. 1965.)
354. HAHN (H.B.), HAYLES (A.B.) and WOOLNER (L.B.). — Lymphocytic thyroiditis in children. (*J. Pediat.*, 66, 73, 1965.)
355. BUCHANAN (W.W.) and HARDEN (R. Mc G.). — Primary hypothyroidism and Hashimoto's thyroiditis: a continuous spectrum. (*Arch. Int. Med.*, 115, 411, 1965.)
356. WILKINS (L.). — The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. (*Ed. 3, Springfield, Ill.*, Charles C. Thomas, Publisher, p. 7, 1965.)
357. CHOMETTE (G.), AURIOL (M.), BROCHERIOU (C.) et PINAUDEAU (Y.) (Paris). — La « thyroïdite » lymphocytaire latente chez le vieillard. Etude morphologique et signification. (*Annales d'anatomie pathologique*, Paris, t. XI, 1, pp. 55-68, 1966.)
358. NÈVE (P.), CHAILLY (P.), VAN HAELST (L.), MAHIEUX (A.) et BASTENIÉ (P.A.). — Contribution à l'étude de la thyroïdite lymphocytaire atrophique: état

de pré-myxœdème. (Clin. Méd., Services d'Anat-Path., Hôp. Saint-Pierre, Univ. Bruxelles, Belgique. *Rev. franç. Etudes clin. et biol.*, t. XI, 710-713, 1966.)

359. ZELLMANN (H.E.) and SEDGWICK (C.E.). — Hashimoto's thyroiditis and Graves'disease. Coincidental occurrence. (*Lahey Clin. Foundation Bulletin*, 15, 53-58, 1966.)
360. WOOLNER (L.B.), MCCONAHEY (W.M.), BEAHR (O.H.) and BLACK (B.M.). — Primary malignant lymphoma of the thyroid. Review of 46 cases. (*Am. J. of Surgery*, 3, 502-523, april 1966.)
361. HOFFMAN (E.) (Baltimore, MD). — Hashimoto's thyroiditis (Struma lymphomatosa). Case report of a mother and three daughters, two of whom are monovular twins. (*Arch. of Surgery*, 92, 865-867, june 1966.)
362. WINTER (J.), EBERLEIN (W.R.) and BONGIOVANNI (A.M.). — The relationship of juvenile hypothyroidism to chronic lymphocytic tyroiditis. (*The J. of Pediatrics*, 69, 709-718, nov. 1966.)
363. ANDERSON (J.W.), MCCONAHEY (W.M.), ALARCÓN-SEGOVIA (D.), EMSLANDER (R.F.) and WAKIM (K.G.) (Rochester, Minnesota). — Diagnostic value of thyroid antibodies. (*J. of Clin. Endocrinology*, 27, 937-944, july 1967.)
364. BERTHAUX (P.) et BRIBET (F.). — Etiologie de l'insuffisance thyroïdienne de l'adulte. (*La Revue du Praticien*, t. XVIII, 14, 11 mai 1968.)
365. VIGNALOU (J.) et BOUCHON (J.P.). — Les grands syndromes cliniques de l'insuffisance thyroïdienne de l'adulte. (*La Revue du Praticien*, t. XVIII, 14, 11 mai 1968.)
366. MORNEX (R.), POUSSET (G.) et BERTHEZENE (F.). — Les examens para-cliniques dans l'insuffisance thyroïdienne de l'adulte. (*La Revue du Praticien*, t. XVIII, 14, 11 mai 1968.)
367. GUINET (P.) (Lyon). — Les goîtres avec hypothyroïdie. (*La Revue du Praticien*, t. XVIII, 14, 11 mai 1968.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
Mécanismes physiologiques de la fonction thyroïdienne majeure et leurs défaillances	5
— <i>Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes</i>	5
— <i>Anomalies de cette synthèse et de cette sécrétion hormonales</i>	8
— <i>Mécanismes de transport des hormones thyroïdiennes dans le sang</i>	11
Données immunologiques concernant la glande thyroïde	12
Les maladies de la glande thyroïde et leurs rapports avec la maladie de Hashimoto	25
1) Les goitres	25
2) Les maladies fonctionnelles	27
— <i>Hyperthyroïdie</i>	27
— <i>Hypothyroïdie</i>	31
3) Les tumeurs de la glande thyroïde	33
— <i>Tumeurs bénignes</i>	33
— <i>Tumeurs malignes</i>	34
4) Les thyroïdites	37
5) Les lésions traumatiques	43
6) Les anomalies du développement	43
— <i>L'athyréose ou absence congénitale de la glande thyroïde</i>	43
— <i>L'ectopie glandulaire</i>	43
— <i>Canal thyroéglosse</i>	44
LA MALADIE DE HASHIMOTO	45
Caractères histologiques	45
1) Stade floride ou mur	46
— <i>Lésions parenchymateuses</i>	46
— <i>Lésions interstitielles</i>	46
2) Stade initial ou précoce	46

3) Stade tardif	47
— <i>Extraits thyroïdiens</i>	48
— <i>Antithyroïdiens de synthèse</i>	48
— <i>Iodothérapie</i>	48
Etiologie	48
1) Fréquence	48
2) Circonstances d'apparition	50
— <i>Age et sexe</i>	50
— <i>Antécédents personnels</i>	50
— <i>Antécédents familiaux</i>	51
3) Causes déclenchantes	52
Pathogénie	53
Aspects cliniques et évolution	55
1) Forme classique	56
2) Formes cliniques	57
— <i>Selon le mode de début</i>	57
— <i>Selon l'état fonctionnel du goitre</i>	58
— <i>Selon les caractères morphologiques du goitre</i>	60
— <i>Selon le mode évolutif du goitre</i>	61
— <i>Selon l'âge d'apparition du goitre</i>	61
— <i>Selon l'association à d'autres maladies</i>	64
Examens paracliniques	65
1) Examens de la fonction thyroïdienne	65
— <i>Le métabolisme basal (MB)</i>	65
— <i>Courbe de fixation de l'iode radioactif et épreuves associées</i>	65
— <i>Mesures de l'hormonémie thyroïdienne</i>	67
2) Examens radiologiques	68
3) Examens sanguins généraux	69
— <i>Numération - formule sanguine</i>	69
— <i>Urée sanguine</i>	69
— <i>Glucose sanguin</i>	69
— <i>Vitesse de sédimentation</i>	69
— <i>Tests de floculation</i>	69
— <i>Electrophorèse sérique</i>	70
— <i>Réaction de Bordet-Wassermann</i>	70
4) Détection des anti-corps antithyroïdiens et autres	70
— <i>Auto-anticorps antithyroïdiens</i>	70
— <i>Autres auto-anticorps</i>	71
Maladies associées	72
1) Autres maladies de la glande thyroïde	72
— <i>Maladie de Basedow</i>	72
— <i>Cancers de la glande thyroïde</i>	72

2) Autres maladies auto-immunes	77
— <i>Maladies du collagène</i>	77
— <i>Les maladies du sang</i>	81
— <i>Maladies des autres glandes endocrines</i>	84
— <i>Maladies dont l'association à la maladie de Hashimoto a été signalée, mais dont la nature auto-immune est contestée</i>	86
3) Maladies diverses	86
— <i>Maladies de la sensibilisation ou allergiques (Belyavin)</i>	86
— <i>Dysfonctionnement ovarien</i>	86
— <i>Avitaminoses (Lederer)</i>	87
Diagnostic	87
Traitement	90
1) Traitement médical	90
— <i>Forme classique</i>	91
— <i>Formes cliniques</i>	94
2) Traitement chirurgical	96
— <i>Indications opératoires</i>	96
— <i>Techniques opératoires</i>	97
— <i>Traitement post-opératoire</i>	98
OBSERVATIONS	102
COMMENTAIRES	137
Aire géographique	137
Age	137
Sexe	137
Antécédents personnels	138
— <i>Maladies de la glande thyroïde</i>	138
— <i>Autres maladies</i>	138
Antécédents familiaux (aux dires des malades)	140
— <i>Maladies de la glande thyroïde</i>	140
— <i>Autres maladies</i>	140
Causes déclenchantes	140
Symptômes et formes cliniques	142
— <i>Signes de compression</i>	143
— <i>Signes de la série hyperthyroïdienne et formes hyperthyroïdiennes</i>	143
— <i>Signes de la série hypothyroïdienne et formes hypothyroïdiennes</i>	145
— <i>Signes généraux d'ordre neuro-végétatif</i>	146
— <i>Signes infectieux et formes à début infectieux</i>	146

Examens paracliniques	146
— <i>Epreuves fonctionnelles de la glande thyroïde</i>	146
— <i>Examens radiologiques</i>	147
— <i>Les examens sanguins généraux</i>	147
— <i>La recherche des auto-anticorps antithyroïdiens</i>	148
Maladies associées	148
— <i>Maladies de la glande thyroïde</i>	148
— <i>Autres maladies</i>	149
Méthodes diagnostiques	151
Diagnostic tissulaire	152
Traitement et suites éloignées	152
CONCLUSION	155
BIBLIOGRAPHIE	159

